

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**1996-2012 YILLARI ARASINDA RENAL TRANSPLANTASYON
YAPILAN HASTA SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. HÜLYA YORULMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GALİP GÜZ**

**ANKARA
EYLÜL 2012**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**1996-2012 YILLARI ARASINDA RENAL TRANSPLANTASYON
YAPILAN HASTA SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. HÜLYA YORULMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GALİP GÜZ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-03/2012-108 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
EYLÜL 2012**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Hülya YORULMAZ
Baba Adı	Adnan
Doğum Yeri/Tarihi	Trabzon / 16.09.1982
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2007 /3816
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç hastalıkları Ana Bilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 3
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

1996-2012 Yılları Arasında Renal Transplantasyon Yapılan Hasta Sonuçlarının Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: Tezi başarılı/başarısız bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

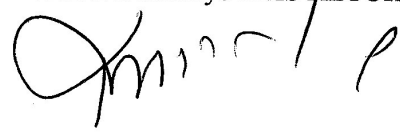
BAŞKAN
Prof. Dr. Galip GÜZ



ÜYE
Prof. Dr. Musa BALI



ÜYE
Prof. Dr. Kadriye REİS ALTOK



ÖNSÖZ

Öncelikle gerek öğrenci olduğum yıllarda gerekse de iç hastalıkları asistanlığı yaptığım sırada eğitimim için katkıda bulunan başta tez danışmanım Prof. Dr. Galip GÜZ olmak üzere bölümümüzdeki tüm öğretim üyelerine,

Hem hekimlik anlayışı hem de göstermiş olduğu ağabey şefkati için Uzm. Dr. Salih İNAL'a, istatistik bilgilerini ve tavsiyelerini benden esirgemeyen Uzm. Dr. Gülay ULUSAL OKYAY'a, arşiv çalışmaları sırasında göstermiş olduğu yardımlardan dolayı transplantasyon koordinatörü Emine SİNGİN'e,

Tanıştığımız günden beri, en çok da asistanlık eğitimim sırasında gösterdiği koşulsuz destek ve sonsuz sabrı için eşime,

Son olarak da gözümü açtığım günden beri yanımda olup beni anlayan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Hülya YORULMAZ

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. KBH sınıflaması	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı.....	6
2.2. Böbrek Nakli	8
2.2.1. Böbrek Naklinin Tarihçesi ve Önemi.....	8
2.2.2. Epidemiyolojik Bilgiler.....	11
2.2.3. Verici Tipi	12
2.2.4. Böbrek Nakli Kontraendikasyonları.....	14
2.3. İmmüsupresif İlaçlar.....	15
2.3.1. Tarihçe.....	15
2.3.2. İlaçların Sınıflandırılması.....	16
2.3.3. İmmüsupresif İlaçların Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri	18

2.4. Akut Rejeksiyon	27
2.4.1. Tanım ve Sınıflama	27
2.4.2. Akut Rejeksiyonun Önemi ve Risk Faktörleri	28
2.4.3. Akut Rejeksiyon Tedavisi	29
2.5. Posttransplant İnfeksiyonlar	29
2.6. Böbrek Nakli Sonrası Hasta Sağ Kalımı	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
3.1. Hastalar	34
3.2. Verilerin Toplanması	34
3.3. Hastaların Gruplandırılması	36
3.4. Tedavi Protokolleri	36
3.5. Laboratuvar Bulguları	38
3.6. Verilerin İstatistikî Değerlendirilmesi	39
4. BULGULAR	40
4.1. Altıncı Ay Sonuçları	43
4.1.1. Böbrek Fonksiyon Testleri	43
4.1.2. Kan Basıncı	44
4.1.3. Lipit Paneli	45
4.1.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri	46
4.2. Yirmi Dördüncü Ay Sonuçları	47
4.2.1. Böbrek Fonksiyon Testleri	47
4.2.2. Kan Basıncı	49
4.2.3. Lipit Paneli	50
4.2.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri	51

4.3. Beşinci ve Onuncu Yıl Sonuçları	53
4.4. Akut Rejeksiyon	53
4.5. BK Virüs Nefropatisi.....	54
4.6. Greft ve Hasta Sağ Kalımı.....	54
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	56
5.1. Renal Fonksiyon ve Proteinüri	57
5.2. Akut Rejeksiyon, Greft ve Hasta Sağ Kalımı.....	61
5.3. Mineral ve Kemik Metabolizması.....	63
5.4. Serum Ürik Asit Seviyesi	65
5.5. Paratiroid Hormon Düzeyi	66
5.6. Kan Basıncı ve Lipit Paneli.....	67
6. KAYNAKLAR.....	75
7. ÖZET	88
8. SUMMARY	90
9. ÖZGEÇMİŞ.....	92

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ	: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü
ALG	: Anti lenfosit globulin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
ASH	: Antijen sunan hücreler
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATG	: Anti timosit globulin
BKV	: BK virüs
BMI	: Beden kitle indeksi
Ca	: Kalsiyum
CMV	: Sitomegalovirüs
CNI	: Kalsinörin inhibitörleri
Cre	: Kreatinin
CsA	: Siklosporin
dk	: Dakika
dL	: Desilitre
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EVR	: Everolimus
FDA	: Gıda ve ilaç idaresi

FK 506	: Takrolimus
g	: Gram
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
GN	: Glomerulonefrit
GÜTF	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HbA1C	: Hemoglobin A1C
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HT	: Hipertansiyon
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IFN-γ	: İnterferon γ
Ig	: İmmunglobulin
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
L	: Litre
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre cıva
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
ng	: Nanogram
P	: Fosfor
PCP	: Pnömosistis karini pnömonisi

PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PKBH	: Polikistik böbrek hastalığı
PRA	: Panel reaktif antikor
PTH	: Paratiroid hormon
RNA	: Ribonükleik asit
SRL	: Sirolimus
T.KOL	: Total kolesterol
TG	: Trigliserit
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü β
TMP-SMX	: Trimetoprim sulfametoksazol
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör α
U	: Unit
USG	: Ultrasonografi
ÜA	: Ürik asit
VUR	: Vezikoureteral reflü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

- Şekil 1.** Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi Verileri'ne göre Türkiye'deki son dönem böbrek yetmezliğinin yıllara göre prevalansı 6
- Şekil 2.** Yıllara göre böbrek nakli yapılan hasta sayısı..... 10
- Şekil 3.** Türkiye'de 2010 yılı sonunda renal replasman tedavi yüzdeleri 11
- Şekil 4.** Böbrek nakli yapılan hastalarda primer etyoloji 12
- Şekil 5.** Canlı verici tipleri..... 13
- Şekil 6.** Altıncı ve yirmi dördüncü ay proteinüri değerlerinin karşılaştırması..... 52
- Şekil 7.** Altıncı ve yirmi dördüncü ay lipit paneli sonuçlarının karşılaştırması..... 52

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri.....	4
Tablo 2. Kronik böbrek hastalığının başlıca nedenleri.....	5
Tablo 3. ABD Böbrek Veri Sistemi'ne göre hastaların yaşa göre beklenen yaşam süreleri	9
Tablo 4. Siklosporin hedef kan düzeyleri	37
Tablo 5. Takrolimus hedef kan düzeyleri	37
Tablo 6. Demografik özellikler.....	42
Tablo 7. Altıncı ay böbrek fonksiyon test sonuçları.....	44
Tablo 8. Altıncı ay kan basıncı ve antihipertansif ilaç sayılarına ait sonuçlar	45
Tablo 9. Altıncı ay lipit paneli ve statin kullanımlarına ait sonuçlar.....	46
Tablo 10. Altıncı ay karaciğer fonksiyon test sonuçları	47
Tablo 11. Yirmi dördüncü ay böbrek fonksiyon test sonuçları	48
Tablo 12. Yirmi dördüncü ay kan basıncı ve antihipertansif ilaç sayılarına ait sonuçlar	49
Tablo 13. Yirmi dördüncü ay lipit paneli ve statin kullanımlarına ait sonuçlar	50
Tablo 14. Yirmi dördüncü ay karaciğer fonksiyon test sonuçları	51
Tablo 15. Akut rejeksiyon varlığı.....	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek fonksiyonlarında ilerleyici azalma ile giden kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli ve yaygın bir sağlık sorunudur. Türkiye’de 2010 yılında KBH sıklığı ile ilgili yapılan CREDİT çalışmasında yaklaşık 7,5 milyon kişide KBH olduğu tahmin edilmektedir [2]. Türk Nefroloji Derneği’nin 2010 yılı verilerine göre de 60,000 kişide son dönem böbrek yetmezliği bulunmaktadır [1]. Bu hastalara renal replasman tedavisi olarak periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplantasyon uygulanmaktadır. Söz konusu tedavi modaliteleri yaşam kalitesini arttırması, yaşam süresine tüm yaş gruplarında katkı sağlaması ve daha düşük maliyete sahip olması açısından karşılaştırıldığında renal transplantasyonun diğer seçeneklerden daha üstün olduğu değerlendirilmektedir [3, 4]. Dünyada ilk kez 1933 yılında Türkiye’de ise 1968 yılında başlayan renal transplantasyonun, renal replasman tedavileri içinde Türkiye’de %12’lik bir paya sahip olduğu bilinmektedir [1]. Bununla birlikte, Sağlık Bakanlığı’nın 1995-2010 yılları arasındaki verilerinden anlaşıldığı üzere yapılan böbrek nakli sayısı sürekli bir artış göstermektedir [5].

Nakil öncesinde veya sırasında başlanan immunsupresif ilaçların kullanımına, 1960’ların başında azatioprinin klinikteki yerini alması ile başlanmıştır [6]. Yıllar içerisinde geliştirilen yeni immunsupresif ilaçlar ile akut rejeksiyon oranları azalmış ve sağ kalım oranları artmıştır. Ancak elde edilen bu gelişmelere rağmen immunolojik nedenlere bağlı greft kaybını engellemek, aşırı immunsupresyondan kaçınmak ve nefrotoksisiteye yol açmamak gibi renal

transplantasyonun temelini oluşturan hususlar arasında kurulacak denge halen çözülmemiş bir sorun olarak gözükmektedir. Bu noktadan hareketle, literatürde immunsupresif ilaçları birbiri ile çeşitli açılardan kıyaslayan pek çok çalışma mevcut olup ileride de bu konu üzerine araştırmaların yoğunluk kazanacağı tahmin edilmektedir.

Bu anlayışa paralel olarak yapılan çalışmamızda, 1996-2012 yılları arasında renal transplantasyon yapılmış olup GÜTF Nefroloji-transplantasyon polikliniği takibine alınan hastalar, kullandıkları immunsupresif tedavilere göre gruplandırılmıştır. Söz konusu gruplandırma ile hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, ilaç yan etkileri, akut rejeksiyon oranları, hasta ve greft sağ kalımları açısından karşılaştırılma yapılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH), temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisini dikkate almaksızın en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır [7, 8]. Böbrek hasarına ait veriler ya patolojik anormalliklerle veya idrar, kan testleri, görüntüleme yöntemleri ile elde edilebilir [7]. KBH nadiren geri dönüşümlüdür ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma ilerleyicidir, KBH'ya neden olan olay ortadan kalksa bile böbrek fonksiyonlarındaki azalma devam eder [9]. Geride kalan nefronlarda ortaya çıkan hiperfiltrasyon ile GFR'de geçici olarak artış ortaya çıkar, ancak bu adaptasyon mekanizması ilerleyici glomerüler skleroz ve interstisyel fibrozis ile sonuçlanır [9].

2.1.2. KBH sınıflaması

Toplum sağlığını tehdit eden tüm hastalıklarda olduğu gibi KBH için de hastalığı tanımlamak ve sınıflandırmak, hekimler ile hastalar arasındaki iletişimde ortak bir dil oluşturulması ve dünya çapında ortak bir tanı, takip ve tedavi şeması çizilmesi için önem arz etmektedir. Bu sayede hastalığın evrelerine göre prevelansı, hastalık evresi ile klinik yansıması arasındaki ilişki, verilen tedavinin hastalığın progresyonu üzerine etkisi gibi parametreler daha objektif olarak takip

edilebilmektedir [7]. KBH evrelemesi hesaplanan GFR'ye göre yapılmaktadır (**Tablo 1**) ve evrenin artması daha düşük GFR seviyelerini temsil etmektedir.

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri [7]

Evre	Tanımlama	GFR (ml/dk/1.73 m ²)
1	GFR normal ya da artmış, böbrek hasarı bulguları mevcut	≥90
2	Hafif azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı bulguları	60-89
3	Orta derecede azalmış GFR	30-59
4	İleri derecede azalmış GFR	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 /veya diyaliz)

2.1.3. Etyoloji

Kronik böbrek hastalığına neden olan hastalıklar **Tablo 2**'de sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığının başlıca nedenleri [9]

Glomerulopatiler

Primer glomerüler hastalıklar

Fokal ve segmental glomeruloskleroz

Membranoproliferatif glomerulonefrit

Ig A nefropatisi

Membranöz nefropati

Sekonder glomeruler hastalıklar

Diyabetik nefropati

Amiloidozis

Postinfeksiyöz glomerulonefrit

HIV ilişkili nefropati

Kollajen vasküler hastalıklar

Orak hücreli anemi

HIV ilişkili membranoproliferatif glomerulonefrit

Tubulointerstisyel nefrit

İlaç hipersensitivitesi

Ağır metaller

Analjezik nefropatisi

Kronik pyelonefrit

Herediter hastalıklar

Polikistik böbrek hastalığı

Medüller kistik hastalık

Alport sendromu

Obstrüktif nefropatiler

Prostatik hastalıklar

Nefrolitiazis

Retroperitoneal fibrozis veya tümör

Konjenital nedenler

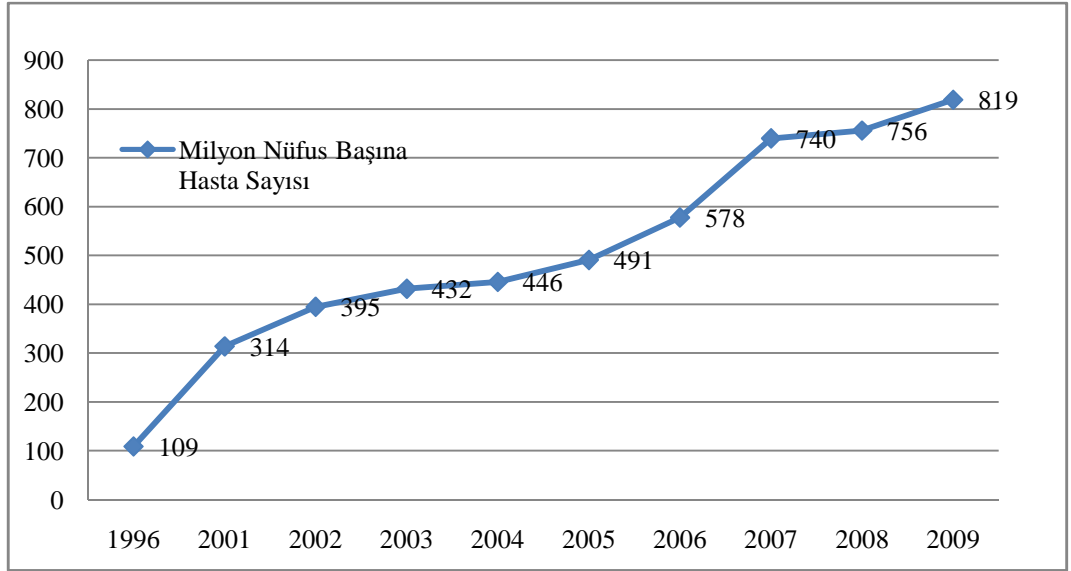
Vasküler hastalıklar

Hipertansif nefroskleroz

Renal arter stenozu

2.1.4. Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı

Türk Nefroloji Derneği’nin 2010 yılındaki yıllık kayıtlarına göre Türkiye’deki son dönem böbrek yetmezliği insidansının 2000 yılından beri yaklaşık 4 kat arttığı, prevalansının ise 2 kat arttığı tespit edilmiştir [10]. **Şekil 1**’de Türkiye’deki son dönem böbrek yetmezliğinin yıllara göre prevalansı görülmektedir.



Şekil 1. Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi Verileri’ne göre Türkiye’deki son dönem böbrek yetmezliğinin yıllara göre prevalansı [1]

Türkiye’de yapılan ve 2010 yılında yayınlanan CREDİT çalışmasında elde edilen verilere göre KBH’nın Türkiye’deki prevalansı %15,7’dir ve hastaların yaşlarının artması ile KBH prevalansının da artış gösterdiği saptanmıştır [2]. Altmış yaş altındaki hastalarda prevalans %11,5 iken altmış yaş ve üstünde %38,5’e yükseldiği gösterilmiştir [2]. Bu sonuçlara göre, tüm ülkede yaklaşık 7,5

milyon KBH hastasının mevcut olduğu yani her 6-7 kişiden birinin KBH hastası olduğu tahmin edilmektedir [2].

Diğer ülkeler ile Türkiye KBH prevalansı açısından kıyaslanacak olursa Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) NHANES-III (1994-2004) verilerine göre %13,1 [11], Norveç'te HUNT-II (1995-97) verilerine göre ise %10,2 KBH prevalansı saptanmıştır [12]. ABD ve Norveç evre 3 KBH için daha yüksek prevalansa sahipken Türkiye'de evre 1,2 ve 3 KBH prevalansı daha dengeli olarak dağılmıştır ve tüm KBH hastalarının yaklaşık üçte birini oluşturdukları görülmüştür [2].

KBH'ya sebep olan etyolojik hastalıklar incelendiğinde; 2002 yılında yayınlanan TURDEP çalışmasında genel popülasyonda diyabetes mellitus (DM) prevalansı %7,2 olarak saptanırken [13], CREDİT çalışmasında %12,7 olarak saptanmıştır [2]. DM prevalansının KBH tanısı olan hastalarda ise iki katından daha fazla olacak şekilde arttığı gösterilmiştir (%26,6) ve ayrıca KBH evresinin artması ile DM prevalansının da artış gösterdiği izlenmiştir [2].

Bir diğer major neden olan hipertansiyonun (HT) ise 2005 yılında yayınlanan Paten T çalışmasına göre Türkiye'deki prevalansı %31,8 [14], 2010 yılında yapılan CREDİT çalışmasına göre ise bu oran %32,7 olarak saptanmıştır [2]. KBH evresinin ilerlemesi ile hipertansif hasta yüzdesinin artmakta olduğu son dönem böbrek yetmezliği için bu değer %92,3 olduğu saptanmıştır [2]. KBH için diğer risk faktörleri olan dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom için de benzer değerler söz konusudur.

Tüm bu verilerden de anlaşılacağı gibi birçok ülkede olduğu gibi Türkiye’de de KBH önemli bir sağlık problemidir. Evre 5 KBH olarak da tanımlanan son dönem böbrek yetmezliğinin üç farklı tedavi şekli olup bu yönü ile de diğer organ yetmezliklerinden ayrılmaktadır. Bu tedavi seçenekleri sırası ile hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklinden oluşmaktadır. Başarılı bir böbrek nakli son dönem böbrek yetmezlikli hastalara en kaliteli yaşamı sunmaktadır [15]. Normal böbrek fonksiyonunun sağlanması, metabolik anormallikler ve aneminin düzelmesi yanında hastaya seyahat ve iş açısından da serbestlik sağlanmaktadır [15]. Tüm bunlara ek olarak böbrek naklinin hemodiyaliz ile kıyaslandığında, hastalarda uzun vadeli sağ kalımı da iyileştirdiği saptanmıştır [16].

2.2. Böbrek Nakli

2.2.1. Böbrek Naklinin Tarihçesi ve Önemi

İnsanlarda kadavradan ilk böbrek nakli 1933 yılında Rusya’da yapılmıştır, başarılı ilk böbrek nakli ise tek yumurta ikizleri arasında 1954’te Boston ve Paris’te yapılmıştır [17]. Türkiye’de ise ilk böbrek nakli 1968 yılında İstanbul Tıp Fakültesi’nde yapılmışken, ilk başarılı böbrek nakli de 1975 yılında Ankara’da yapılmıştır [18].

Böbrek nakli, hastalara daha iyi yaşam kalitesi sağlaması ve yaşam süresine katkısının daha fazla olmasının yanı sıra maliyetinin de daha düşük olması nedeni ile diğer renal replasman tedavilerinden daha üstündür. Diyaliz ile

kıyaslandığında yaşa göre beklenen yaşam süresi **Tablo 3**'te de görüldüğü gibi böbrek nakil hastalarında tüm yaş gruplarında belirgin olarak daha fazladır.

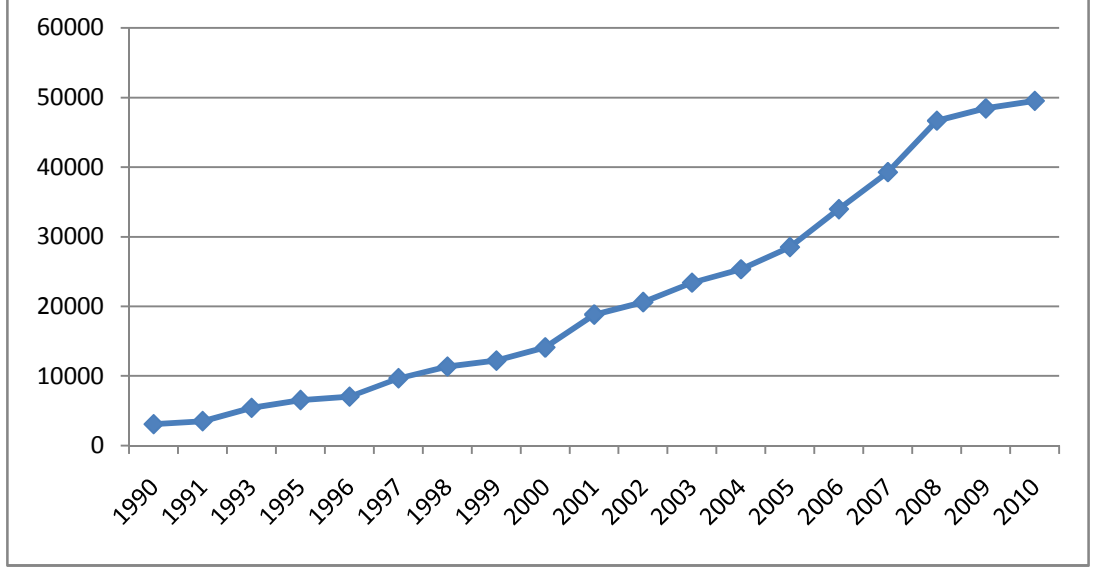
Tablo 3. ABD Böbrek Veri Sistemi'ne göre hastaların yaşa göre beklenen yaşam süreleri [3]

Yaş	Normal kişi	Diyaliz hastası	Böbrek nakli
20-24	58	14	35
25-29	53	12	21
30-34	48	10	27
35-39	43	8	24
40-44	39	7	20
45-49	34	6	17
50-54	30	5	15
55-59	25	4	12
60-64	21	4	10

Konuyu bir de maliyet açısından ele alacak olursak böbrek nakli ilk yıl daha maliyetli gibi gözükse de takip eden yıllarda toplam maliyetin daha düşük olduğu açıkça ortaya çıkmaktadır. Bu konu ile ilgili 2002'de Türkiye'de yapılan bir çalışma verileri de bunu doğrulamaktadır. Bu çalışmaya göre hemodiyaliz için maliyet 22,644 \$/yıl, periton diyalizi için 22,350 \$/yıl ve böbrek nakli için ilk yıl 23,393 \$ ikinci yıl ise 10,028 \$ olarak saptanmıştır [4].

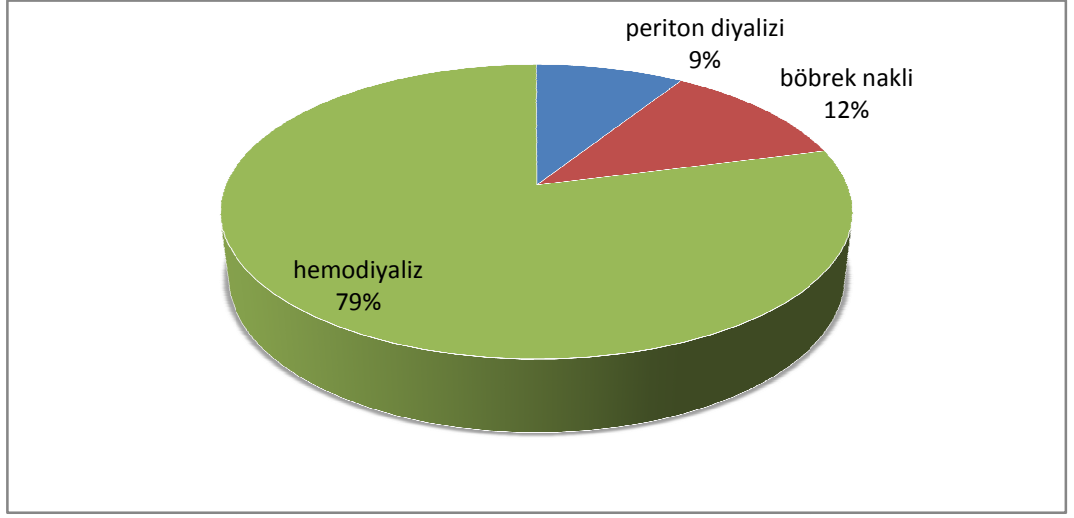
İşte tüm bu nedenlerden ötürü son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavisi böbrek naklidir. Nitekim ülkemizde böbrek nakli yapılan hasta sayısının yıllar içerisinde artış gösterdiği gözlemlenmiştir. **Şekil 2**'de Sağlık Bakanlığı'nın

1995-2010 yılları arasındaki nakil yapılan hasta sayısına ait verileri görmektedir [5].



Şekil 2. Yıllara göre böbrek nakli yapılan hasta sayısı

Diğer renal replasman tedavileri ile kıyaslandığında böbrek naklinin ülkemizde %12'lik bir paya sahip olduğu görülmüştür. **Şekil 3'**te Türkiye'de 2010 yılı sonundaki renal replasman tedavilerinin dağılımı görülmektedir [1].



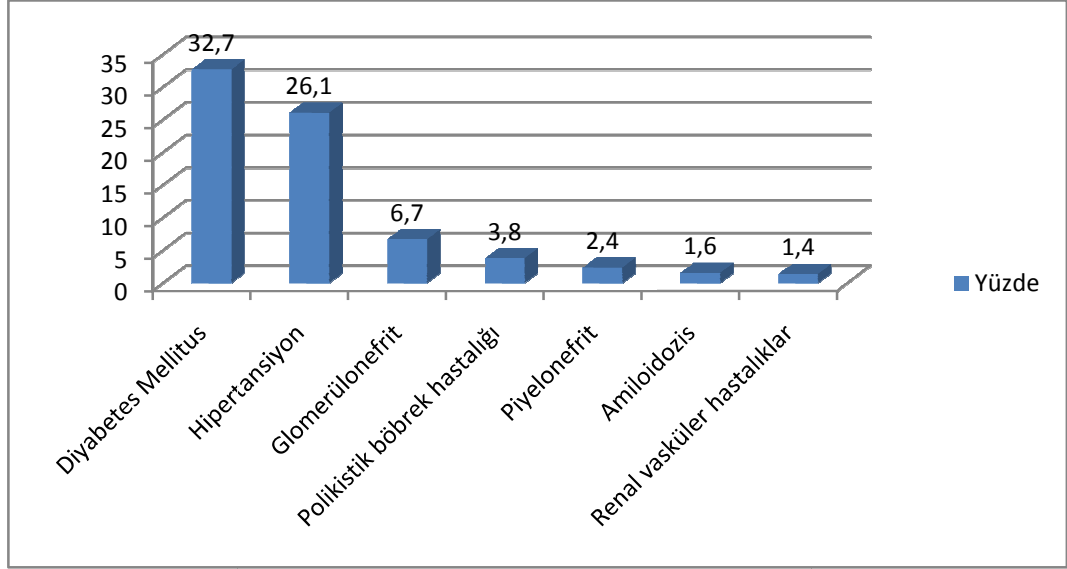
Şekil 3. Türkiye’de 2010 yılı sonunda renal replasman tedavi yüzdeleri

2.2.2. Epidemiyolojik Bilgiler

Türk nefroloji derneği kayıt sistemine göre Türkiye’de tüm son dönem böbrek yetmezlikli hasta sayısı 60,000, böbrek nakli için bekleme listesine olan hasta sayısı 20-30,000 ve bu listeden nakil yapılan yıllık hasta sayısı 300-400 civarındadır [1]. Ülkemizde yıllık nakil yapılan toplam hasta sayısı ise 2500-3000 dolayındadır [1]. Yine aynı kayıtlardan alınan bilgiye göre bu nakil yapılan hastaların %76’sına canlı vericiden %24’üne ise kadavradan nakil yapılmaktadır. ABD’nin verilerine göre ise 2009 yılı itibari ile böbrek nakli için bekleme listesinde olan 90,000 hasta varken, bu hastaların 16,829’una böbrek nakli yapılmıştır [19].

Bununla birlikte Türk Nefroloji Derneği’nin kayıt sistemine göre Türkiye’de böbrek nakli yapılan hastalardaki primer etyolojiler arasında nedeni bilinmeyen hastalar dışarıda tutulacak olursa diyabete mellitus ve hipertansiyonun

ön sırada yer aldığı görülmüştür. Nakil yapılan hastalardaki primer etyolojiler **Şekil 4**'te gösterilmiştir [1].

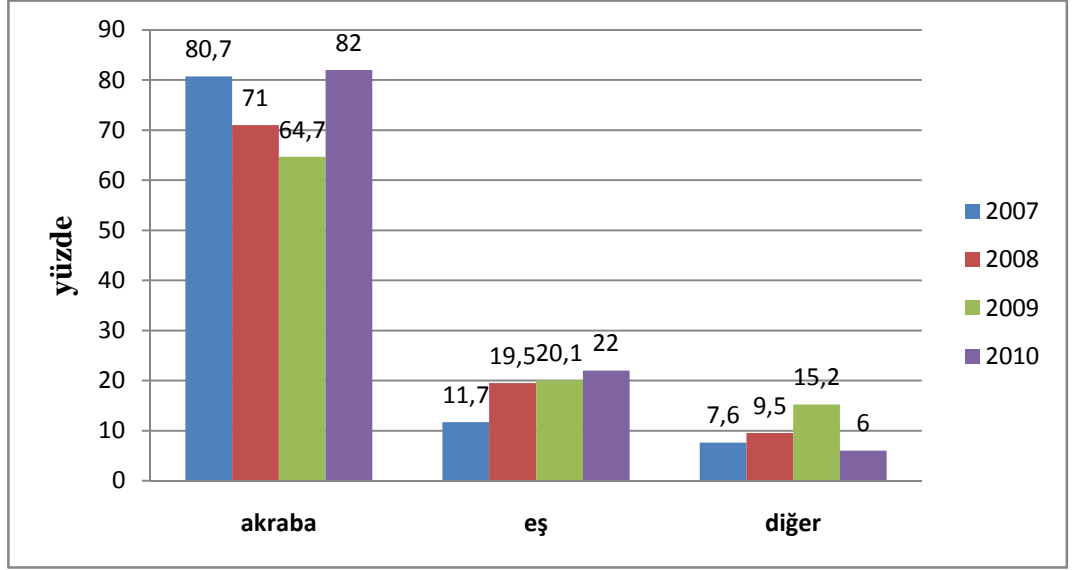


Şekil 4. Böbrek nakli yapılan hastalarda primer etyoloji

2.2.3. Verici Tipi

Böbrek nakli, beyin ölümü gerçekleşmiş kadavradan veya akraba, akraba dışı ve çapraz nakil şeklinde canlı vericiden yapılabilmektedir. Kadavra verici sayısı milyon nüfus başına ülkemizde 1-2 iken ABD'de bu sayı 35-40 olarak saptanmıştır [1, 19].

Bekleme listesindeki hasta sayısında hızla artış izlenmesinden dolayı kadavra vericinin bu ihtiyacı karşılaması olanaksızdır, bu durumda da canlı vericiler devreye girmektedir. **Şekil 5**'te Türkiye'deki canlı verici tiplerinin yıllara göre dağılımı gösterilmektedir [1].



Şekil 5. Canlı verici tipleri

Canlı verici ile yapılan böbrek naklinin kadavra ile nakile göre avantajları aşağıda sıralanmıştır [20];

- Operasyon zamanlamasının yapılabilmesi
- Alıcı ve vericinin optimum hazırlanması
- Kısa iskemi süresi
- Düşük oranda primer nonfonksiyon
- Daha iyi kısa dönem sonuçları (greft yaşam oranı %95 karşın %90)
- Daha iyi uzun dönem sonuçları (greft yarı ömrü 12-20 yıla karşın 10-12 yıl)
- Böbreğin daha erken fonksiyon görmesi

2.2.4. Böbrek Nakli Kontraendikasyonları

KBH'lı hastaların tamamına yakını böbrek nakli için adaydır. Kimlere böbrek nakli yapılamayacağı ise aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir.

Böbrek Naklinin Kesin Kontraendikasyonları [20];

- Non-melanom cilt kanseri dışındaki aktif kanser hastalığı
- Aktif infeksiyon veya kronik tedavi edilmemiş infeksiyon
- Aktif tüberküloz
- Yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü
- Ciddi kardiyomyopati
- Siroz veya ileri derecede karaciğer fibrozisi
- Aktif vaskülit veya glomerulonefrit
- Düzeltilemez alt üriner sistem hastalığı
- Primer oksalozis
- Aktif madde bağımlılığı
- AIDS
- Kontrol altında olmayan psikiyatrik hastalık
- Beklenen yaşam süresinin bir yıldan daha kısa olması
- Hastanın nakil sonrası ilaçları almasındaki ekonomik sorunlar
- Tedavilere uyumsuzluk

2.3. İmmüsupresif İlaçlar

2.3.1. Tarihçe

İmmüsupresyonda ilk adım olan tüm vücut ışınlamasını 1960'ların başında kullanıma giren azatioprin izlemiştir [6]. Azatioprin ve prednizolon bazal tedavisine 1970'lerde kullanılmaya başlayan antitimosit globulin (ATG) ve antilenfosit globulin (ALG) indüksiyonu eklenmesi ile böbrek naklinin birinci yıldaki başarı oranının %50, mortalite oranının %10-20 civarında olduğu görülmüştür [6]. Siklosporinin kullanıma girdiği 1980'li yıllarda ise ilk yıldaki greft sağ kalım oranı %80 civarına yükselmiştir [6]. Ancak siklosporinin faydalarına rağmen akut ve kronik nefrotoksisiteye neden olduğu anlaşılmıştır [6].

İlk monoklonal antikor olan OKT3 1985'te klinik kullanımda yerini almıştır ancak yan etkilerinden dolayı kullanımı yüksek doz steroid dirençli akut rejeksiyon ile sınırlanmıştır [6, 21].

Siklosporin, azatioprin, kortikosteroid ve antikor preparatları ile 1990'larda böbrek naklindeki başarı oranı %90'lara yükselirken mortalite oranının da çok azaldığı görülmüştür [6, 21]. Bunu takiben iki büyük yenilik gerçekleşmiştir; birincisi siklosporinin alternatifi olarak takrolimusun kullanıma girmesi, ikincisi ise mikofenolat mofetilin akut rejeksiyonun azaltılmasında azatioprinden daha efektif bir ajan olarak kullanılmaya başlanmasıdır [22]. Basiliximab ve daklizumab iki insan monoklonal antikoru özellikle akut rejeksiyon epizodlarını azaltması temeline dayanılarak 1998'de böbrek naklinde kullanılması için onay almıştır [6].

Sirolimus, makrolid antibiyotik bileşimidir ve başlangıçta antifungal etkisi için çalışılmıştır [23]. Transplantasyon alanında kullanıma 1999 yılında ABD’de girmiştir [23]. Siklosporin ve prednizolon ile birlikte kullanıldığında akut rejeksiyon ataklarında belirgin bir azalmaya yol açtığı görülmüştür [23]. Everolimus ise sirolimusun başlıca metabolitidir ve sirolimus ile benzer etkinlik ve güvenliğe sahip olduğu FDA tarafından onaylanmıştır [6].

2.3.2. İlaçların Sınıflandırılması

Hastalara uygulanan immunsupresif tedavi rejimleri kullanım alanlarına göre başlıca 3 başlık altında toplanabilir; indüksiyon tedavisi, idame tedavi ve rejeksiyon tedavisi.

İndüksiyon tedavisi tüm böbrek nakli alıcı adaylarına nakil öncesi veya nakil anında allogreft rejeksiyonunu ve allogreft kaybını önlemek için verilen immunsupresif tedavi olup amacı antijen sunumu ile oluşacak T hücre cevabını düzenlemek veya değiştirmektir [24]. İndüksiyon tedavisi için en uygun protokolün hangisi olduğu belirsizdir ancak akut rejeksiyon için yüksek risk taşıyan hastalarda antilenfosit ajanların kullanımı önerilmektedir [24]. İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıda sıralanmıştır.

- Kortikosteroidler
- Antilenfosit antikolar:
 - Monoklonal antikolar: OKT3 (anti CD3)
 - Poliklonal antikolar: Anti timosit globulin (ATG)
- IL-2 reseptör antagonistleri: Basiliximab ve Daklizumab

Bir diğer tedavi olan idame tedavi ise akut rejeksiyonu ve greft fonksiyonundaki bozulmayı engellemek için kullanılan uzun dönem tedavidir [24]. Transplantasyon öncesinde veya esnasında tedaviye başlanır, yeterli immunsupresyonun sağlanması için ilaçlar kombinasyonlar halinde kullanılırlar ve böylece toksik etkiler azaltılmış olur [24]. Transplantasyondan sonraki ilk 3 ayda akut rejeksiyon riskinin daha yüksek olması nedeni ile bu dönemde yüksek doz immunsupresif ilaç kullanılırken takip eden aylarda ilaç dozları azaltılır [24]. İdame tedavide kullanılan ilaçlar aşağıda gruplar halinde verilmiştir.

- Kortikosteroidler
- Kalsinörin inhibitörleri: Takrolimus ve Siklosporin
- mTOR inhibitörleri: Sirolimus ve Everolimus
- Antimetabolitler: Mikofenolat mofetil ve Azatioprin

Son olarak da alıcının grefti imha etmek için verdiği immun cevabın bir sonucu olan akut rejeksiyon tablosunda kullanılan ilaçlar aşağıda sıralanmıştır.

- Kortikosteroidler
- Anti lenfosit antikorlar: Anti timosit globulin (ATG) ve OKT3 (anti CD3)
- İntravenöz immunglobulin (IVIG)
- Rituksimab (anti CD20 monoklonal antikor)
- Plazmaferez

2.3.3. İmmüsupresif İlaçların Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri

Kalsinörin inhibitörleri

Siklosporin (CsA); mantar orjinli, küçük siklik polipeptid yapıda olup nötraldir, suda çözünmez, yağda ve organik çözücülerde çözünür [6]. Takrolimus (FK 506) ise *Streptomyces tsukubaensis*'ten izole edilen makrolid grubu bir antibiyotik bileşimidir [6].

Sitoplazmik reseptör proteinleri ile kompleks oluşturarak immüsupresif etki gösterirler. Bu protein reseptör CSA için siklofilin ve FK 506 için takrolimus bağlayıcı proteindir [25]. Bu kompleksler kalsinörin ile bağlanıp inhibe ederler ve böylece T hücre aktivasyonu için gerekli sitokin (IL-2, IL-4, IFN γ ve TNF α gibi) gen ekspresyonu engellenmiş olur [25]. Sonuç olarak sitokin üretiminde kantitatif bir kısıtlama ve lenfosit proliferasyonunda azalma oluşur [25].

Yan etkileri;

1- Nefrotoksisite: Her iki ilacın da klinik kullanımında kısıtlılık oluşturan en önemli yan etkisidir. Yaptıkları nefrotoksisite aşağıdaki alt başlıklar altında toplanabilir [26];

- Erken posttransplant greft disfonksiyonu
- GFR'de akut geri dönüşümlü azalma
- Akut mikrovasküler hastalık
- Kronik ilerleyici olmayan GFR'de azalma
- Kronik ilerleyici GFR'de azalma
- Hipertansiyon ve elektrolit anormallikleri (sodyum retansiyonu ve ödem, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperkloremik asidoz)

➤ Hiperürisemi

2-Gastrointestinal yan etkiler: Kendini kısıtlayan, doz bağımlı serum aminotransferaz yüksekliği CsA kullanan hastaların yarısında görülürken FK 506 kullanan hastalarda daha nadir görülür [6]. CsA tedavisi artmış oranda kolelitiazis ile ilişkilidir [6]. Farklı derecede bulantı, kusma, diyare, abdominal rahatsızlık FK 506 tedavisi alanlarda %75'e kadar görülebilirken CsA tedavisi alanlarda daha nadirdir [6].

3-Kozmetik yan etkiler: Farklı derecelerde hipertrikozis neredeyse CsA kullanan tüm hastalarda gözlenirken FK 506 saç kaybına ve alopesiye neden olabilir [21]. Kötü diş hijyeni ile de ağız ağrısı olan gingival hiperplazi CsA tedavisi alan hastalarda gözlenebilir [21].

4-Hiperlipidemi: Hastaların yaklaşık 2/3'ünde böbrek nakli sonrası birinci yılda yeni gelişen hiperlipidemi izlenmektedir ve bu etki CsA kullanımı ile daha belirgindir [6].

5-Glukoz intoleransı: Her iki ilaç da doz bağımlı olarak pankreas adacık hücrelerine karşı toksik etki göstermektedir ancak FK 506'da bu etki daha belirgindir ve hiperglisemi gelişimi daha sık gözlenmektedir [24].

6-Nörotoksisite: Tremor, disestezi, baş ağrısı ve uykusuzluk gibi yakınmalar FK 506 ile daha belirgin iken ciddi yan etkilerden olan nöbet geçirme ise böbrek nakli yapılan hastalarda % 1-2 oranında görülebilir [6].

7-Kardiyotoksisite: FK 506 ile ilişkili QT uzaması ve buna bağlı aritmi vakaları bildirilmiştir [27].

8-Hiperürisemi ve gut: Renal ürik asit klirensinin azalması ile oluşan hiperürisemi kalsinörin inhibitörü kullanımı ile sık rastlanan bir yan etkidir [24]. Siklosporin kullanan hastalarda gut ataklarına daha sık rastlanır ve yaklaşık hastaların %7'sinde görülebilmektedir [24].

9-İnfeksiyon: CsA ve FK506 ile idame tedavi verilen hastaların %40'ında infeksiyon, %20'sinde sepsis ve %15-25'inde CMV infeksiyonu geliştiği saptanmıştır [24]. Ancak bu hastaların CsA ve FK506 dışında ek immunsupresif ilaçlar kullandığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

10-Malignite: Hem CsA hem de FK506 kullanımının cilt kanseri ve benign veya malign lenfoproliferatif hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur [28, 29]. Hayvan deneylerinde CsA'nın TGF- β üretimi üzerinden malignite gelişimini desteklediği gösterilmiştir [28].

11-Tromboemboli: CsA'nın trombosit agregasyonunu, tromboplastin üretimini ve faktör 7 aktivitesini arttırdığı gösterilmiş ve bu bulguların CsA kullanan hastalardaki artmış tromboembolik olay sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [30].

Pürin sentez inhibitörleri

Mikofenolat mofetil, bir ön ilaçtır ve aktif bileşeni olan mikofenolik asit ise çeşitli *Penicillium* türlerinin bir fermentasyon ürünüdür [22]. Pürin sentezinde anahtar enzim olan inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek lenfositler üzerinde antiproliferatif etki gösterir [22]. En sık yan etkisi gastrointestinal sistem ile ilişkilidir. Hastaların 1/3'ünde diyare görülürken

%20'sinde bulantı, şişkinlik, dispepsi ve kusma şikayetleri görülür [6]. Lenfositler üzerinde daha spesifik etkisi olmasına rağmen lökopeni, anemi ve trombositopeni diğer sık görülen yan etkileridir [22]. Mikofenolik asit ile ilişkili nefrotoksisite, nörotoksisite ve hepatotoksisite ise bildirilmemiştir [22].

Azatioprin; hücrenin DNA'sı ile birleşerek pürin nükleotid sentezini inhibe eden ve RNA sentez ve metabolizmasını bozan bir pürin analogudur [31]. Gen replikasyonunu inhibe eder ve bu da T hücre aktivasyonunun olumsuz etkilenmesi ile sonuçlanır [31]. Genel bir myelosit supresyonu olan azatioprinin en önemli yan etkileri hematolojik yan etkileridir ve hastalar trombositopeni ve lökopeni gelişimi açısından yakın takip edilmelidir [31]. Daha az sıklıkla görülen diğer bir yan etkisi ise hepatit ve kolestazdır ki kendini geri dönüşümlü serum transaminaz ve bilirubin seviyelerinde yükseklik olarak göstermektedir [31]. Pankreatit ise nadir bir komplikasyondur.

mTOR inhibitörleri

Sirolimus (SRL) ve everolimus (EVR) sitoplazmik bir protein olan FKBP12 ile bağlanarak kompleks oluştururlar ve bu kompleks target of rapamisinini (TOR) inhibe eder [15]. Hücre bölünmesinde anahtar bir düzenleyici kinaz olan TOR'un inhibisyonu sonucunda T hücre döngüsünde G1/S fazları arasındaki geçiş engellenerek hücre proliferasyonu azaltılmış olur [15].

Yan etkileri;

1-Nefrotoksisite: mTOR inhibitörlerinin tek başına kullanımı ile GFR'de akut veya kronik bir azalma olmazken hem siklosporin hem de takrolimus ile

birlikte kullanılması halinde nefrotoksik etkinin arttığı görülmüştür [26]. Potansiyalize edilen bu nefrotoksik etkinin nedeni farmakokinetik etkileşimlerle tam olarak açıklanamamıştır [26]. mTOR inhibitörleri tübülötoksik etki gösterebilir ve hipokalemi ve hipomagnezemi yapabilirler [26].

2-Yara iyileşmesinde bozulma: Hücre bölünmesini kritik bir noktada bloke eden mTOR inhibitörlerinin kullanımı ile yara iyileşmesinde ve fibrogeneziste bozulma olması beklenen bir durumdur [15]. Sirolimus ve everolimusun postoperatif dönemde erken kullanımı lenfösel oluşumu, yara ağzında açılma veya yetersiz granülasyon dokusu oluşumuna neden olmaktadır [15].

3-Hiperlipidemi: mTOR inhibitörü kullanımında sıklıkla telaffuz edilen bu yan etki neredeyse hastaların %50'sinde görülür [23]. Bu yan etki ilacın lipoprotein lipazı inhibe etmesi veya apoB100 içeren lipoproteinlerin katabolizmasını azaltması ile açıklanmaktadır [23].

4-Pnömoni: mTOR inhibitörleri ile ilişkili enfeksiyöz olmayan her iki alt lobları tutan interstisyel pnömoni tanımlanmıştır ve bu pnömoni ilaç kesildikten 2-3 hafta sonra düzelmektedir [32].

5-Hematolojik ve onkolojik yan etkiler: Sirolimus ve everolimus geri dönüşümlü sitopeni oluşturabilirler ancak mTOR inhibitörü ilişkili trombositopeni daha sık bildirilmiştir [23]. Klinik deneylerde mTOR inhibitörü kullanımının malignite gelişimi veya böbrek nakli sonrası gelişen lenfoproliferatif hastalıklar için diğer immunsupresif tedavi rejimleri ile kıyaslandığında ek bir risk faktörü oluşturmadığı görülmüştür [33]. Hatta hayvan deneylerinde sirolimusun primer ve

metastatik tümörleri anjiogenezi engelleyici etki göstererek ve hücre bölünmesini bloke ederek inhibe ettiği saptanmıştır [33].

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler 1960’larda akut rejeksiyon tedavisinde ilk kez kullanıldığından beri transplantasyon kliniğinde merkezi bir konum üstlenmiştir. Birçok memeli dokusunda glukokortikoid reseptörü olmasından dolayı vücutta yaygın etki gösterirler [15]. Kortikosteroidler en önemli immunsupresif etkilerini T hücreleri ve Antijen Sunan Hücreler (ASH) üzerinde gösterirler [15]. Hücre duvarından sitoplazmaya diffüze olan kortikosteroidler sitoplazmik reseptörlerine bağlanır, oluşan bu kompleks hücre çekirdeğine geçerek glukokortikoid yanıt elemanı olarak adlandırılan DNA dizisine bağlanır ve bu bağlanma ile de sitokin gen ekspresyonunun inhibe edildiği düşünülmektedir [15]. Sonuç olarak ASH’den salınan sitokinlerin hücre yüzeyinde eksprese olmasını ve IL-2’nin üretimini baskılayarak T hücre proliferasyonunu engellemiş olur [15]. Antienflamatuvar etkilerini ise monositlerin inflamasyon alanına göçünü önleyerek gerçekleştirirler [15].

En önemli yan etkileri; kozmetik değişiklikler, osteonekroz, osteoporoz, yara iyileşmesinde bozulma, dirençli infeksiyonlar, katarakt, hiperlipidemi, glukoz intoleransı ve psikopatolojik etkileridir [6].

Biyolojik İmmünespresif Ajanlar

Monoklonal antikolarlar

OKT3: Sıçanları insan lenfoid dokusu ile immunize ederek elde edilen immünglobulin G tipi bir antikordur [31]. T hücre reseptörünün bir komponenti olan CD3 kompleksi ile bağlanarak T hücresi ile reaksiyona girer [31]. Bu bağlanma ile CD3 endositoza uğrayarak hücre yüzeyinden kaybolur ve böylece T hücresi inefektif bir hal alır [31]. Önceleri indüksiyon ve akut rejeksiyon tedavisinde tercih edilen bir ilaç olmakla birlikte, günümüzde kullanımı yok denecek kadar azalmıştır.

Basiliksimab ve daklizumab: İnsan anti CD25 monoklonal antikoru olan bu ilaçlar IL-2 reseptörünün α zincirini hedef alırlar [34]. Sadece aktive T hücrelerinde ekspresyonu artan bu reseptörün bloke edilmesi ile IL-2 ilişkili T hücre yanıtı engellenmiş olur [34]. Her iki ilaç da indüksiyon ve akut rejeksiyon tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Anafilaksi ve ilk doz reaksiyonu daklizumab ile saptanmamışken basiliksimab ile nadiren bildirilmiştir [34].

Poliklonal Antikolarlar

Atların insan lenfoid dokusu ile immunize edilmesi ile elde edilen atgam yerini daha potent bir ajan olan ve tavşanların immunize edilmesi ile elde edilen anti timosit globuline (ATG) bırakmıştır [35]. Monoklonal antikolar gibi bu gruptaki ilaçlar da indüksiyon ve akut rejeksiyon tedavisinde kullanılmaktadırlar [35]. Poliklonal antikoların etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Poliklonal antikorların uygulanmasını takiben periferal kanda lenfositlerde azalma görülür, bir kısmı lizise uğrarken bir kısmı retiküloendotelial sistem tarafından temizlenir [35]. ATG kullanımı ile uzamış lenfopeni görülebilir ve CD4 uzun yıllar baskılanabilir [36].

Ateş, titreme ve artralji sık görülen yan etkiler olmakla birlikte şiddetli değildir [35]. Tüm poliklonal antikor preparatları ile trombositopeni ve lökopeni gelişebilir ancak ATG ile hastaların neredeyse yarısında lökopeni geliştiği görülmüştür [35].

Intravenöz İmmunglobulin (IVIG)

Zayıflatılmış insan gama globulin preparatları olan bu ilaçlar önceleri immun yetmezlik tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş iken günümüzde çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar için kullanılmaktadır [37]. Transplantasyon alanındaki kullanım amaçları ise aşağıda sıralanmıştır [37];

- Kadavradan nakil yapılacak duyarlı alıcılardaki yüksek seviyede anti HLA antikorlarını azaltmak
- Canlı vericiden nakil yapılacak hastalarda pozitif cross match veya ABO kan uyumsuzluğu varlığında nakli kolaylaştırmak
- Akut humoral ve hücrel rejeksiyon tedavisi
- Belirli posttransplant viral infeksiyonların tedavisi

Duyarlı kişilerde anti HLA antikorlarını inhibe ederek ve anti HLA'ya karşı aktifleşmiş T ve B hücrelerini uzun süreli baskılayarak etki gösterir [37].

IgG sentezi için gerekli olan sitokin sinyalinin inhibe eder ve T hücre reseptörünü bloke ederek alloimmunizasyonu engellemiş olur [37].

Ateş basması, titreme, baş ağrısı, myalji ve artralji gibi infüzyon ilişkili yan etkiler yaklaşık %5 hastada görülürken infüzyonu takiben ilk 72 saat içinde oluşabilen ve spontan düzelen aseptik menenjit vakaları da izlenebilmektedir [15]. Birçok IVIG preparatı sükröz veya sorbitol gibi karbonhidrat ilavesi içermektedir ve buna bağlı proksimal tübül epitelinde osmotik hasar görülebilir ancak bu durum kendini sınırlar ve birkaç gün içinde düzelir [15].

Rituximab

B lenfositlerdeki CD20 antijenini hedef alan bir monoklonal antikordur, intravenöz olarak uygulanmasını takiben B hücrelerinin kanda ve dokuda hızlı ve devamlı bir şekilde azaldığı görülür [38]. Transplantasyon kliniğinde kullanılma amaçları aşağıda belirtilmiştir;

- Yüksek titrede var olan anti HLA antikorlarının miktarının azaltılmaya çalışılmasında
- Pozitif cross match veya ABO kan uyumsuzluğu olan canlı vericiden yapılan transplantasyonların kolaylaştırılmasında
- Akut humoral rejeksiyon tedavisinde
- Çoğu CD20 pozitif olan posttransplant lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [38].

İnfüzyon sırasında geçici bir hipotansiyon görülebilir, infüzyon öncesinde asetaminofen ve difenhidramin ile premedikasyon yapılması önerilmektedir [38].

2.4. Akut Rejeksiyon

2.4.1. Tanım ve Sınıflama

Son 30 yıldır daha güçlü immunsupresif ajanların geliştirilmesi ile akut rejeksiyon insidansında dramatik bir azalma yaşanmış olmasına rağmen akut rejeksiyon tanısında girişimsel olmayan biyomarkırların kullanılamıyor olması hala tanı ve tedavi kararı için zorluk teşkil etmektedir. Diğer bir zorluk ise allogreft rejeksiyonunu engellemek için verilmesi gereken immunsupresif ilaç dozu ile ilaç toksisitesi, infeksiyon ve malignite riskini en aza indirmek için verilmesi gereken ilaç dozu arasındaki dengeyi kurmaktır [39].

CNI ve antiproliferatif ajanların kullanıma girmesi ile 1980'lerde %50-60 oranında olan akut rejeksiyon günümüzde ABD verilerine göre %10 civarındadır [3].

Akut rejeksiyon allogreft fonksiyonunda akut bozulmaya yol açan serum kreatinin seviyelerinde yükselme ile kendini gösteren ve allogreft biyopsisinde spesifik patolojik değişikliklerin izlendiği tablodur [39]. Günümüzde renal allogreft biyopsisi ile histolojik inceleme yapılması akut rejeksiyon tanısında altın standarttır [39].

Akut rejeksiyonun başlıca iki histolojik formu vardır; akut hücresel rejeksiyon ve akut humoral rejeksiyon. Akut hücresel rejeksiyon, allogreftin lenfosit ve diğer inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu ile karakterizedir [24]. Allogreft biyopsisinde saptanan patolojik değişiklikler ise mononükleer hücreler tarafından interstisyel alanda infiltrasyon ve infiltrasyona neden olan hücreler tarafından oluşan tübüler bazal membranda parçalanmadır [40]. Akut

humoral rejeksiyonda donör spesifik anti-HLA antikorları ile oluşan doku hasarına bağlı histolojik değişiklikler ve immunolojik olarak ise C4d ile pozitif boyanma izlenmektedir [24]. Bu histolojik değişiklikler ise kapiller endotel hücrelerinde şişme, arteriyoller fibrinoid nekroz, glomerüller kapillerde fibrin trombüsleri ve ciddi vakalarda görülen kortikal nekroza dönüşmektedir [40].

2.4.2. Akut Rejeksiyonun Önemi ve Risk Faktörleri

Akut rejeksiyon allograft disfonksiyonu gelişimindeki en önemli immunolojik risk faktörüdür ve akut rejeksiyon ataklarının uzun dönem greft sağ kalımı üzerinde negatif etkisi bulunmaktadır [39]. Rejeksiyon zamanı, şiddeti ve sayısı, tedavi sonrası yanıt uzun dönem sonuçları etkileyen parametrelerdir [39]. Akut rejeksiyon gelişimini ön görmek, indüksiyon ve idame tedavilerine yön vermek için hastalarda aşağıda belirtilen risk faktörlerinin bulunup bulunmadığı araştırılmaktadır.

- HLA mismatch sayısının artması
- Genç alıcı, yaşlı verici
- Afrikan Amerikan etnik grubundan olmak
- Panel reaktif antikor (PRA) > %10 olması
- Donör spesifik antikörlerin gösterilmesi
- Kan grubu uyumsuzluğu
- Greft fonksiyonunun başlamasında gecikme
- Soğuk iskemi zamanının 24 saatten uzun olması akut rejeksiyon için risk faktörleri arasında yer almaktadır [24].

2.4.3. Akut Rejeksiyon Tedavisi

Akut hücresel rejeksiyon tedavisi

Pulse steroid tedavisi %75 hastada ilk rejeksiyon atağını düzeltir bu nedenle ilk tercih edilen ajan kortikosteroidlerdir [24]. Steroid dirençli veya tekrar eden T hücre ilişkili rejeksiyonların poliklonal veya monoklonal antikolar ile tedaviye yanıt verdiği yapılan çalışmalarla desteklenmektedir [41]. Refrakter rejeksiyon steroid ve antikor tedavisine yanıt vermeyen rejeksiyon olarak tanımlanmaktadır ve bu vakalarda ikinci kez ATG kullanılabilir ancak sadece %40-50 hastada efektif olduğu gösterilmiştir [41].

Akut humoral rejeksiyon tedavisi

Humoral rejeksiyonların tedavisinde plazmaferez, IVIG, rituksimab ve lenfosit baskılayıcı antikor (ATG ve ALG) alternatiflerinden birinin veya birkaçının steroid ile birlikte veya steroid olmaksızın kullanımı önerilmektedir [24]. Ancak bu yaklaşımları güvenlik ve etkinlik açısından birbiri ile kıyaslayan randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir [24].

2.5. Posttransplant İnfeksiyonlar

Bu başlık altında böbrek nakli sonrası sık görülebilen ve klinik açıdan daha fazla önem taşıyan 3 enfeksiyona değinilecektir.

BK virüs

Polyoma virüs ailesine mensup böbrek biyopsisi ile tanı konulan nefropatiye sebep olabilen bir virüstür [24]. Plazmada BK virüs (BKV) varlığını

tespit etmek için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi nükleik asit testlerinin kullanılması BKV infeksiyonunu ve BKV nefropatisi için yüksek risk altında olan hastaları saptamak için duyarlı bir metottur [24]. Nükleik asit testleri yapılamıyorsa decoy hücrelerinin varlığı açısından idrarın mikroskopik olarak incelenmesi de kabul edilebilir bir yöntemdir [42]. Ancak bilinmelidir ki testin negatif çıkması BKV nefropatisini birçok hastada dışlamakta iken pozitif test sonucunun pozitif prediktif değeri düşüktür [42]. BKV plazma nükleik asit test sonucunun 10,000 kopya/ml üzerinde olması BKV nefropatisi için yüksek pozitif prediktif değer taşımaktadır [24].

BKV nefropatisi %95 nakil sonrası ilk 2 yıl içinde gelişirken kalan %5'lik kısmı ise 2 ila 5 yıl arasında gerçekleşmektedir [42]. Tedavisi halen tartışmalı olan bu virüs için immunsupresif tedavi dozunun azaltılmasının virüs yükü ve nefropati riskinin azalması ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir [24]. Sidofovir, leflunomid gibi antiviral ilaçların BKV tedavisinde ve önlenmesinde etkisine ait kesin bilgiler bulunmamaktadır [42].

Sitomegalovirüs (CMV)

CMV hastalığı, CMV infeksiyonu ile ilişkili klinik işaret ve semptomların varlığında plazmada CMV varlığının nükleik asit testleri veya pp65 antijeni ile gösterilmesidir [24]. CMV hastalığı nonspesifik ateşli hastalık veya doku invazyonu gösteren bir infeksiyon olarak kendini gösterebilir [24].

Nakil sonrası CMV riski alıcı ve vericinin serolojileri ile kuvvetle ilişkilidir ve en yüksek risk vericinin pozitif alıcının negatif serolojiye sahip

olduğu durumdur [43]. Her ikisinin de negatif olduğu durumda risk %5'in altındadır [43]. T hücre baskılayıcı antikor kullanımı CMV hastalığı için bir risk faktörüdür [24]. Alıcı ve vericinin CMV serolojisi negatif olmadığı sürece tüm hastaların nakil sonrası en az 3 ay ve T hücre baskılayıcı antikor kullanımı sonrası 6 hafta süre ile oral gansiklovir veya valgansiklovir ile kemoprofilaksi yapılması önerilmektedir [24]. Ciddi CMV hastalığı olanlarda ise iv gansiklovir tedavisi tercih edilmelidir [24]. Aktif CMV hastalığı akut rejeksiyon ve kronik allogreft hasarı gibi infeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur bu nedenle infeksiyonun önlenmesi ve tedavi edilmesinin böbrek nakli sonuçlarına pozitif katkıda bulunabileceği düşünölmektedir [43].

Pnömosistis carini

İmmümsuprese hastalarda hayatı tehdit eden pnömoni tablosu oluşturabilen fırsatçı bir fungal patojendir [44]. Pnömosistis karini pnömonisi (PCP) ise P. carini'ye bağlı gelişen alt solunum yolu infeksiyonudur [24]. Hastalığa ait semptomlar tipik olarak immümsupresif ilaç tedavisi başlandıktan 6-8 hafta sonra başlar ve PCP kesin tanısı organizmayı akciğer dokusunda veya alt solunum yolu sekresyonlarında göstermekle konulur [24].

PCP'nin böbrek nakli hastalarında hayatı tehdit eden infeksiyon oluşturma potansiyeli olmasına rağmen trimetoprim sulfametoksazol (TMP-SMX) ile kemoprofilaksi uygulanmasının klinik hastalık oluşmasını önlediği gösterilmiştir [24]. Bu nedenle böbrek nakli yapılan tüm hastaların nakil sonrası 3-6 ay kadar günlük oral TMP-SMX ile profilaksi alması önerilmektedir [24]. PCP tedavisi ise

iv TMP-SMX yanı sıra ciddi hipoksemisi olan hastalara kortikosteroid kullanımını içermektedir ve tedavi süresi genellikle 2-3 haftadır [24].

2.6. Böbrek Nakli Sonrası Hasta Sağ Kalımı

Böbrek nakli son dönem böbrek hastalığı olan seçilmiş bir hasta grubunda uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Başarılı bir böbrek nakli yaşam kalitesini arttırmanın yanı sıra diyaliz tedavisi ile kıyaslandığında birçok hastada mortalite oranlarını azaltmaktadır [45].

Nakil sonrası hasta sağ kalımı; allogreft kaynağına, hasta yaşına ve komorbid hastalıkların varlığına ve şiddetine göre değişim göstermektedir [45]. Cinsiyet, ırk ve immunsupresyon derecesi sağ kalıma katkıda bulunan diğer faktörlerdir [45].

Mortalite üzerine yapılan çalışmalardan söz konusu faktörlerle ilgili aşağıdaki bulgulara erişilmiştir:

- *Allogreft kaynağı:* Canlı vericiden böbrek nakli yapılan hastaların sağ kalımı kadavradan nakil yapılan hastalara göre daha iyidir [45].
- *Yaş:* İleri yaşta böbrek nakli yapılan hastaların mortalite oranı genç yaştaki alıcılara göre daha yüksektir [45].
- *Komorbid hastalıklar:* Polikistik böbrek hastalığı ve glomerulonefrit gibi primer olarak böbrekleri etkileyen hastalığı olan hastalar, hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi sistemik hastalığa sahip hastalara göre daha iyi uzun dönem sağ kalıma sahiptir [46]. Diyabetes mellitus varlığı sağ kalımı azaltan bir nedendir [46]. Obezite de artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur [46].

Böbrek nakli yapılmış hastalar arasındaki ölümlerin %50-60'ı kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [47]. Ancak unutulmamalıdır ki kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendirilen bu ölümlerin çoğu diyabetik hastalarda gerçekleşirken diyabetik olmayan hastalarda infeksiyon ve maligniteler daha sık rastlanan ölüm nedenleridir [47].

➤ *İmmunsupresyon derecesi*: Spesifik bir immunsupresif ajandan daha ziyade indüksiyon, idame ve akut rejeksiyon tedavileri için uygulanan tüm immunsupresyon nakil sonrası infeksiyon için temel bir risk faktörüdür ve infeksiyon transplantasyon sonrası erken dönemdeki mortalitenin önemli bir nedenidir [46].

Erken dönem böbrek disfonksiyonunun uzun dönem greft sağ kalımı üzerinde açık bir etkisi olduğu bilinmesine rağmen greft fonksiyonu ve hasta sağ kalımı arasındaki ilişkiye ait yeterli veri bulunmamaktadır.

Transplantasyon hastaları arasındaki ölüm nedenleri yaş aralıklarına göre değişmekle beraber en sık rastlanan ölüm nedenleri kardiyovasküler hastalıklar, infeksiyonlar ve malignitelerdir [3].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, retrospektif olarak dizayn edilmiş olup Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak incelendiği için de mali destek alınmamıştır.

3.1. Hastalar

Çalışmaya 1996-2012 yılları arasında canlı ya da kadavradan böbrek nakli yapılmış ve GÜTF Nefroloji-Transplantasyon polikliniğinde takipli hastalar dahil edilmiştir. Dış merkezde veya yurt dışında opere edilmiş olan hastalar ve 18 yaş altı böbrek nakli yapıp pediatrik nefrolojiden devralınan hastalar da çalışmaya kabul edilmiştir. Hastaların operasyon sonrası 6. ay, 24. ay, 5. yıl ve 10. yıl verileri retrospektif olarak tarandığı için bu bilgilere ulaşılamayan, takipten kendi isteği ile çıkan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca halen pediatrik nefroloji takibinde olan 18 yaş altı hastalar ile 1996 yılından önce böbrek nakli yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Verilerin Toplanması

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksleri, kronik böbrek yetmezliği

etyolojileri, böbrek nakli yapılan tarih, nakil sayısı, nakil merkezi, canlı ya da kadavra vericisi olduğu, verici yaşı, pediatrik nefrolojiden devralınıp alınmadığı gibi demografik bilgilerin yanı sıra indüksiyon tedavileri, böbrek nakli sonrası

aldıkları immunsupresif tedavi rejimleri, tedavi değişikliklerinin olup olmadığı, ofis kan basıncı değerleri, kullandıkları antihipertansif ilaç sayıları, anjiotensin reseptör blokörü (ARB) ya da anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ) kullanıp kullanmadıkları, antilipidemik tedavi alıp almadıkları, akut rejeksiyon gelişip gelişmediği, akut rejeksiyon gelişen hastalarda rejeksiyon tanısının nasıl konulduğu, BK virüs varlığının saptanıp saptanmadığı, BK virüs nedeni ile antiviral tedavi verilip verilmediği, greft kaybı ve ölüm yaşanıp yaşanmadığı ve eğer yaşanmışsa nedeni ve zamanına ait veriler GÜTF Nefroloji-Transplantasyon polikliniğindeki hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Hastalara ait 6. ay, 24. ay, 5. ve 10. yılda bakılan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, paratiroid hormon düzeyleri, sedimentasyon hızı, proteinüri miktarı, lipit paneli gibi laboratuvar parametreleri için hastanenin bilgisayar sistemine kayıtlı veriler kullanılmıştır.

Akut rejeksiyon şüphesi ile bir kısım hastalara radyolojik inceleme yapılırken bir kısmına ise böbrek biyopsisi yapılmıştır. Akut rejeksiyon tanısı konulan hastaların hangi yöntem ile tanı aldığı kaydedilmiştir. Böbrek biyopsisi ile tanı alan hastalarda Banff kalsifikasyonu kullanılarak tanı konulmuştur ve sınıf 1 ve üzeri olan hastalar akut rejeksiyon olarak kabul edilmiştir. Uygulanan radyolojik yöntemler ise böbrek ultrasonografisi (USG) ve böbrek sintigrafisidir. Böbrek sintigrafisi olarak teknesyum-99m (tc-99m) MAG 3'ün kullanıldığı dinamik böbrek sintigrafisi çekilmiştir.

3.3. Hastaların Gruplandırılması

Aldıkları immunsupresif tedavi rejimleri kayıt edilmiş olan hastalar birinci yıldaki tedavi rejimlerine göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci grupta takip süresi boyunca kalsinörin inhibitörü (CNI) bazlı tedavi alan hastalar yer alırken ikinci grupta ise takip süresince mammalian target of rapamisin (mTOR) inhibitörü bazlı tedavi alan veya CNI'dan mTOR inhibitörü bazlı tedaviye geçilen hastalar yer almıştır.

3.4. Tedavi Protokolleri

Hastaların tedavi protokolleri indüksiyon ve idame tedavi olarak ayrı ayrı kayıt edilmiştir. Hastalara indüksiyon tedavisi olarak IL-2 reseptör antikoru (Basiliksimab veya Daklizumab) veya Antilenfosit antikorlar (ATG) verilmiştir. Hastaların idame tedavisinde kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve siklosporin), mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus) ve antimetabolit ajanlar (azatioprin ve mikofenolat mofetil) farklı kombinasyonlarda kullanılmıştır. Tüm kombinasyonlarda kortikosteroidler yer almaktadır. Hastalar aldıkları tedavi rejimlerine göre CNI veya mTOR inhibitörü bazlı tedavi olarak kaydedilmiştir. Aldıkları tedavilerde kan düzeyi bakılarak doz titrasyonu yapılmıştır.

Siklosporin (CsA) için başlangıç dozu 3-4 mg/kg/gün olacak şekilde tedaviye başlanıp idamesi için nakil sonrası aya göre hangi aralıkta tutulduğu aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (**Tablo 4**). İlaç düzeyi için C2 bakılacaksa ilaç alındıktan 2 saat sonra, C0 bakılacak ise ilaç alınmadan önce sabah aç karnına verilen kan örneği kullanılmıştır.

Tablo 4. Siklosporin hedef kan düzeyleri

Post trasnplant zaman	IL-2 R antagonisti tedavisi ile	Timoglobulin ile indüksiyon	mTOR inhibitörü ile kullanımı halinde
0-3 ay	C2=1200-1400 ng/ml	C2=1000-1200 ng/ml	C0=75-125 ng/ml C2 hedefi %50-75 azaltılabilir
3-12 ay	C2=600-1000 ng/ml	C2=600-1000 ng/ml	C0=50-100 ng/ml C2 hedefi %50-75 azaltılabilir
>12 ay	C2=yaklaşık 800 ng/ml	C2=yaklaşık 800 ng/ml	C0=50-100 ng/ml C2 hedefi %50-75 azaltılabilir

Takrolimus (FK506) için başlangıç dozu 0,05-0,30 mg/kg olacak şekilde tedaviye başlanmıştır ve idame tedavisi aşağıdaki gibi düzenlenmiştir (**Tablo 5**). Takrolimus ilaç düzeyi ölçümü son dozdan 12 saat sonra sabah aç karnına verilen kan örneği ile yapılmıştır.

Tablo 5. Takrolimus hedef kan düzeyleri

Post trasnplant zaman	IL-2 R antagonisti tedavisi ile	Timoglobulin ile indüksiyon	mTOR inhibitörü ile kullanımı halinde
0-3 ay	C0= ilk 6 hafta içinde 10-15 ng/ml 6.haftadan sonra 5-10 ng/ml	C0=5-10 ng/ml	C0= 3-7 ng/ml
3-12 ay	C0=5-10 ng/ml	C0=5-10 ng/ml	C0= 3-7 ng/ml
>12 ay	C0=5-10 ng/ml	C0=5-10 ng/ml	C0= 3-7 ng/ml

Sirolimus (SRL) tedavisinde başlangıç dozu olarak idame dozunun 3 katı kullanılmış, idame dozu ise 2 mg/gün olarak verilmiştir. Hedef kan düzeyi ise 15 ng/ml'dir. Everolimus (EVR) tedavisinde ise başlangıç dozu günde iki kez 0,75 mg, idame dozu günde iki kez 0,75-1,5 mg'dır ve hedef kan düzeyi 3-8 ng/ml aralığında tutulmuştur.

Mikofenolat mofetil (MMF) tedavisi alan hastalarda başlangıç dozu hem CsA hem de FK506 bazlı rejimlerde günde iki kez 1 gr olacak şekilde uygulanmıştır.

3.5. Laboratuvar Bulguları

Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipit paneli, paratiroid hormon düzeyi için venöz kandan kırmızı kapaklı katkısız tüpe ve sedimentasyon hızı için ise venöz kandan siyah kapaklı sodyum sitrat içeren tüpe numune alınarak düzey çalışılmıştır. Lipit paneli için hastaların en az 8 saat açlık sonrası verdiği kan örnekleri kullanılmıştır.

İdrarda proteinüri varlığı hastaların topladığı 24 saatlik idrar örneğinden çalışılmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı ise MDRD formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

BK virüs saptamak için idrar sitolojisinde decoy hücresi varlığı taranmıştır. Tarama sonucu pozitif bulunan veya sebebi açıklanamayan kreatinin yüksekliği olan hastalarda idrar ve kanda BK virüs DNA'sı için polimeraz zincir reaksiyonu kullanılmıştır.

3.6. Verilerin İstatistiki Değerlendirilmesi

Çalışmadaki verilerin değerlendirilmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 16.0 kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) sunumu için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise medyanla birlikte minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Chi-Square (X^2) testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanılmıştır. Parametrik değişkenlerin ikili grup karşılaştırılmasında t-test, nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki grup arasında mortalite analizi için de Kaplan-Meier testi yapılmıştır. Bütün istatistiki analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,005$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 1996-2012 yılları arasında böbrek nakli yapılmış olup GÜTF Nefroloji-transplantasyon polikliniğinde takipli arşiv verilerine ulaşılabilen toplam 166 hasta saptanmıştır. Çalışmaya alınan 166 hasta birinci yılda aldıkları tedavi rejimlerine göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci grupta CNI alan hastalar yer alırken ikinci grupta ise mTOR inhibitörü alan veya CNI'dan mTOR inhibitörü tedavisine geçilen hastalar yer almıştır. İstatistiki analizler bu iki grup temel alınarak yapılmıştır ve her iki grubun 6. ay ve 24. ay sonuçları kıyaslanmıştır. Son olarak da takipleri 5 ve 10. yıla ulaşan az sayıda hastanın da istatistiki verileri verilmiştir.

Çalışmaya alınan 166 hastanın 51 tanesi (%30,7) kadın, 116 tanesi (%69,3) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 40 ± 12 (18-75), beden kitle indekslerinin (BMI) ortalaması $26\pm 5,8$ (16-37) kg/m^2 ve verici yaş ortalaması 41 ± 14 (11-66) idi.

Kronik böbrek yetmezliğine neden olan hastalıkları açısından hastalar incelendiğinde hastaların 29'ünde (%17,4) glomerulonefrit (GN), 24'ünde (%14,4) hipertansiyon (HT), 11'inde (%6,6) polikistik böbrek hastalığı (PKBH), 10'unda (%6,0) vezikoureteral reflü (VUR), 10'unda (%6,0) nefrolitiazis, 8'inde (%2,4) diyabetes mellitus (DM), 5'inde (%3,0) pyelonefrit, 4'ünde (%2,4) amiloidozis 1'inde (%0,6) alport sendromu, 1'inde (%0,6) ilaç toksisitesi ve 63'ünde (%37,7) nedeni bilinmeyen etyolojiler olduğu saptanmıştır.

Hastaların 106'sına (%63,9) canlı vericiden böbrek nakli yapılırken 60'ına (%36,1) kadavradan böbrek nakli yapılmıştır. Ayrıca söz konusu 166 hastanın 4'üne ikinci kez böbrek nakli yapılmıştır.

GÜTF Nefroloji-transplantasyon polikliniğinde takipli bu hastaların 108'ine (%65,0) GÜTF'de, 58'ine (%35,0) dış merkezde böbrek nakli yapıldığı saptanmıştır. Bunun yanı sıra 15 (%9,1) hasta pediatrik nefrolojiden devralınarak erişkin nefroloji tarafından takip edilmiştir.

Söz konusu olan 166 hasta daha önce belirtildiği gibi birinci yıldaki tedavi rejimlerine göre CNI alan hastalar ve mTOR inhibitörü kullanan hastalar olmak üzere gruplandırılmıştır. Hastaların 130'u CNI alan grupta yer alırken 36'sı mTOR inhibitörü kullanan grupta yer almıştır. Yaş, cinsiyet, BMI, etyoloji, verici yaşı ve pediatrik nefrolojiden devralınma durumları tanımlanan iki grup arasında karşılaştırılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Verici tipi açısından karşılaştırıldığında ise CNI alan grupta 95 (%73,1) hastaya canlı vericiden, 35 (%26,9) hastaya kadavradan böbrek nakli yapılmıştır. Diğer yandan mTOR inhibitörü alan grupta ise 11 (%30,6) hastaya canlı vericiden, 25 (%69,4) hastaya kadavradan böbrek nakli yapılmıştır. CNI alan gruptaki hastalarda daha yüksek oranda canlı vericiden nakil yapılmıştır ve istatistiksel olarak da bu verinin anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Buna ek olarak CNI grubunda 77 (%59,2) hastaya GÜTF'de böbrek nakli yapılırken mTOR inhibitörü grubunda 31 (%86,1) hastaya GÜTF'de nakil yapılmıştır ve aradaki bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,003$). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri **Tablo 6** 'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Demografik özellikler

		CNI (n=130)	mTOR inhibitörü (n=36)	P değeri
Yaş		39±12	42±13	0,216
Cinsiyet	Kadın (%)	35 (26,9)	16 (55,6)	0,065
	Erkek (%)	95 (73,1)	20 (44,4)	
BMI		26±6,1	25±3,9	0,363
Etyoloji	İlaç toksisitesi (%)	0	1 (2,8)	0,076
	DM (%)	4 (3,1)	4 (11,1)	
	Alport sendromu (%)	1 (0,8)	0	
	Nedeni bilinmeyen (%)	52 (40,0)	11 (30,6)	
	PKBH (%)	8 (6,2)	3 (8,3)	
	Amiloidozis (%)	3 (2,3)	1 (2,8)	
	Nefrolitiazis (%)	5 (3,8)	5 (13,9)	
	HT (%)	22 (16,2)	3 (8,3)	
	Pyelonefrit (%)	4 (3,1)	1 (2,8)	
	GN (%)	23 (17,7)	6 (16,7)	
	VUR (%)	9 (6,9)	1 (2,8)	
Verici tipi	Canlı (%)	95 (73,1)	11 (30,6)	<0,001
	Kadavra (%)	35 (26,9)	25 (69,4)	
Verici yaşı		40±13	42±15	0,609
Nakil Merkezi	GÜTF (%)	77 (59,2)	31 (86,1)	0,003
	Dış merkez (%)	53 (40,8)	5 (13,9)	
Pediatrik nefrolojiden devralınma durumu	Var (%)	13 (10,0)	2 (5,6)	0,528
	Yok (%)	117 (90,0)	34 (94,4)	

Birinci yıldaki tedavi rejimlerine göre oluşturulan iki grup 6. ay ve 24. ay sonuçları açısından karşılaştırılmıştır.

4.1 Altıncı Ay Sonuçları

4.1.1. Böbrek Fonksiyon Testleri

CNI kullanan grup ile mTOR inhibitörü kullanan grubun 6. aydaki GFR değerlerinin ortalaması sırayla 74 ± 21 ml/dk ve 69 ± 29 ml/dk idi ($p=0,316$). CNI alan grupta hastaların ortalama kreatinin (cre) değeri $1,30\pm 0,37$ mg/dL iken mTOR inhibitörü alan grupta $1,63\pm 1,11$ mg/dL olarak saptanmıştır ($p=0,654$). Hastaların topladığı 24 saatlik idrarda bakılan proteinüri miktarı ilk grupta 356 ± 88 (11-7526) mg/gün, ikinci grupta 390 ± 270 (62-1179) mg/gün'dür ve istatistiki olarak CNI kullanan grupta anlamlı olarak daha az proteinüri varlığı saptanmıştır ($p=0,002$). İlk gruptaki hastaların 25'i (%19,0) ACEİ veya ARB kullanıyorken ikinci gruptaki hastaların 4'ü (%10,0) ACEİ veya ARB kullanmıştır. Proteinüri miktarı araştırılan bu iki grup hasta arasında ACEİ veya ARB kullanımını açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,252$).

Serum kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve ürik asit (ÜA) düzeyleri açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). CNI alan hastaların ortalama PTH düzeyi 153 ± 264 (5-1973) ng/ml, mTOR inhibitörü alan hastaların ise 123 ± 144 (15-631) ng/ml olduğu görülmüştür. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,289$). Hastaların böbrek fonksiyon testlerine ait sonuçları **Tablo 7**'de verilmiştir.

Tablo 7. Altıncı ay böbrek fonksiyon test sonuçları

	CNI (n=130)	mTOR inhibitörü (n=36)	P değeri
Cre (mg/dL)	1,30±0,37	1,63±1,11	0,654
GFR (ml/dk)	74±21	69±29	0,316
Proteinüri (mg/gün)	356±88 (11-7526)	390±270 (62-1179)	0,002
ACEİ/ARB kullanımı (%)			
Var	25 (%19,0)	4 (%10,0)	0,252
Yok	105 (%81,0)	32 (%90,0)	
Ca (mg/dL)	9,7±0,6	9,4±1,2	0,061
P (mg/dL)	3,4±0,7	3,3±0,9	0,909
ÜA (mg/dL)	6,4±2,4	5,4±1,6	0,126
PTH (ng/ml)	153±264 (5-1973)	123±144 (15-631)	0,289

4.1.2. Kan Basıncı

Ortalama sistolik kan basıncı değerleri CNI alan grupta 127±17 (90-210) mm Hg, mTOR inhibitörü alan grupta 125±16 (100-180) mm Hg olarak ölçülmüştür. Diyastolik kan basıncı değerleri ise sırayla 81±13 (50-130) mm Hg ve 78±12 (60-110) mm Hg olarak kaydedilmiştir. Hem sistolik kan basıncı hem de diyastolik kan basıncı değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Hastaların aynı zamanda kullandıkları antihipertansif ilaç sayıları da kaydedilmiştir. İlk grupta antihipertansif tedavi almayan 37 (%29,5) hasta, tek antihipertansif ilaç kullanan 48 (%37,5) hasta, ikili antihipertansif ilaç kullanan 28 (%22,8) hasta ve üçlü antihipertansif ilaç kullanan 13 (%10,2) hasta olduğu saptanmıştır. İkinci grupta ise hastaların 13 (%35,5) tanesi antihipertansif tedavi

kullanmamakta, 17 (%48,4) tanesi tek antihipertansif ilaç kullanmakta, 6 (%16,1) tanesi ikili antihipertansif ilaç kullanmakta iken üçlü antihipertansif ilaç kullanan hasta olmadığı görülmektedir. Yine her iki grup arasında kullandıkları antihipertansif ilaç sayıları açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p=0,217). Gruplarda yer alan hastaların kan basıncı ve antihipertansif ilaç sayıları **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Altıncı ay kan basıncı ve antihipertansif ilaç sayılarına ait sonuçlar

	CNI (n=130)	mTOR inhibitörü (n=36)	P değeri
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	127±17 (90-210)	125±16 (100-180)	0,372
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	81±13 (50-130)	78±12 (60-110)	0,301
Antihipertansif ilaç sayısı			
0 (%)	37 (%29,5)	13 (%35,5)	
1 (%)	48 (%37,5)	17 (%48,4)	0,217
2 (%)	28 (%22,8)	6 (%16,1)	
3 (%)	13 (%10,2)	0	

4.1.3. Lipit Paneli

CNI kullanan gruptaki hastaların ortalama total kolesterol (T.KOL) değeri 196±45 mg/dL iken mTOR inhibitörü kullanan grupta ise 232±68 mg/dL olduğu görülmüştür ve ikinci gruptaki yüksek total kolesterol değerinin istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,007). Ortalama düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol değerleri de birinci grupta 111±34 mg/dL iken ikinci grupta 131±52 mg/dL olarak ölçülmüş ve mTOR inhibitörü grubunda istatistiksel olarak daha yüksek LDL değerleri olduğu görülmüştür (p=0,041). Son olarak trigliserit (TG) değerlerine bakılacak olursa CNI grubundaki hastaların ortalama TG düzeyi 178±83

mg/dL, mTOR inhibitörü grubundaki hastaların ise 248 ± 141 mg/dL olduğu saptanmıştır. İstatistiksel açıdan mTOR inhibitörü grubunda daha yüksek TG değerleri olduğu görülmüştür ($p=0,002$). Hastaların lipit paneli incelenirken eş zamanlı kullandıkları statin tedavisi olup olmadığı da kaydedilmiştir. CNI grubundaki hastaların 33 (%25,0)'ü statin tedavisi kullanmakta iken mTOR inhibitörü grubundaki hastaların 12 (%32,3)'si statin tedavisi kullanmakta idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,416$). Hastaların lipit paneli ve statin tedavisi kullanımını ile ilgili verileri **Tablo 9**'da verilmiştir.

Tablo 9. Altıncı ay lipit paneli ve statin kullanımlarına ait sonuçlar

	CNI (n=130)	mTOR inhibitörü (n=36)	P değeri
T.KOL (mg/dL)	196±45	232±68	0,007
LDL (mg/dL)	111±34	131±52	0,041
TG (mg/dL)	178±83	248±141	0,002
Statin kullanımı (%)			
var	33 (%25,0)	12 (%32,3)	0,416
yok	97 (%75,0)	24 (%67,7)	

4.1.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri

CNI alan gruptaki hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin ortalama değerleri sırası ile aspartat aminotransferaz (AST) için 19 ± 9 (7-81) U/L, alanin aminotransferaz (ALT) için 30 ± 53 (5-577) U/L, alkalen fosfataz (ALP) için 116 ± 88 (24-655) U/L, gama glutamil transpeptidaz (GGT) için 37 ± 34 (7-217)

U/L, albümin (ALB) için $4,5\pm0,4$ g/dL olarak saptanmıştır. Buna karşılık mTOR inhibitörü alan gruptaki hastaların ortalama değerleri ise AST için 24 ± 12 (12-66) U/L, ALT için 35 ± 32 (9-170) U/L, ALP için 112 ± 81 (33-454) U/L, GGT için 64 ± 63 (11-238) U/L ve ALB için $4,4\pm0,8$ g/dL olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak incelendiğinde AST, ALT ve GGT değerlerinin mTOR inhibitörü kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p değerleri sırası ile 0,007, 0,039 ve 0,006'dır). Hastaların karaciğer fonksiyon testlerine ait sonuçları **Tablo 10**'da verilmiştir.

Tablo 10. Altıncı ay karaciğer fonksiyon test sonuçları

	CNI (n=130)	mTOR inhibitörü (n=36)	P değeri
AST (U/L)	19 ± 9 (7-81)	24 ± 12 (12-66)	0,007
ALT (U/L)	30 ± 53 (5-577)	35 ± 32 (9-170)	0,039
ALP (U/L)	116 ± 88 (24-655)	112 ± 81 (33-454)	0,826
GGT (U/L)	37 ± 34 (7-217)	64 ± 63 (11-238)	0,006
ALB(g/dL)	$4,5\pm0,4$	$4,4\pm0,8$	0,531

4.2. Yirmi Dördüncü Ay Sonuçları

4.2.1. Böbrek Fonksiyon Testleri

Yirmi dördüncü ay verilerine göre CNI ve mTOR inhibitörü kullanan hastaların ortalama GFR değerleri sırası ile 78 ± 25 ml/dk ve 77 ± 21 ml/dk idi (p=0,780). CNI alan gruptaki hastaların kreatinin ortalaması $1,26\pm0,3$ mg/dL ve mTOR inhibitörü grubunda ise $1,25\pm0,5$ mg/dL olarak saptanmıştır (p=0,302). İki

grup arasında GFR ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bakılan 24 saatlik idrardaki proteinüri miktarları kıyaslandığında ilk grupta 281±371 (13-2200) mg/gün) ve ikinci grupta 415±346 (64-1468) mg/gün olduğu görülmüştür. İstatistiksel incelemede CNI grubunda anlamlı olarak daha az proteinüri varlığı saptanmıştır (p=0,005). İdrarda protein atılımı incelenen hastaların eş zamanlı olarak bakılan ACEİ veya ARB kullanımları da kıyaslanmıştır ve her iki grup arasında ACEİ veya ARB kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p=0,511).

Serum kalsiyum, fosfor, ürik asit ve PTH düzeyleri açısından 24. ay verileri kıyaslanan her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Hastaların böbrek fonksiyon testlerine ait değerleri **Tablo 11**'de verilmiştir.

Tablo 11. Yirmi dördüncü ay böbrek fonksiyon test sonuçları

	CNI (n=130)	mTOR inhibitörü (n=36)	P değeri
Cre (mg/dL)	1,26±0,3	1,25±0,5	0,302
GFR (ml/dk)	78±25	77±21	0,780
Proteinüri (mg/gün)	281±371 (13-2200)	415±346 (64-1468)	0,005
ACEİ/ARB kullanımı (%)			
var	36 (%28,0)	8 (%21)	0,511
yok	94 (%72,0)	28 (%79)	
Ca (mg/dL)	9,7±0,5	9,5±0,6	0,123
P (mg/dL)	3,3±0,6	3,3±0,6	0,958
ÜA (mg/dL)	5,9±1,6	5,6±2,0	0,436
PTH (ng/ml)	113±90 (30-524)	124±103 (35-326)	0,993

4.2.2. Kan Basıncı

CNI alan grupta ortalama sistolik kan basıncı değeri 123 ± 15 (85-170) mm Hg, mTOR inhibitörü alan grupta ise 123 ± 13 (90-160) mm Hg olarak ölçülmüştür. Ortalama diyastolik kan basıncı değerleri ise ilk grupta 78 ± 9 (60-100) mm Hg, ikinci grupta 77 ± 8 (60-100) mm Hg olarak ölçülmüştür. İki grup arasında hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Antihipertansif ilaç sayıları da karşılaştırılan hastalarda iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p=0,459$). Hastaların kan basıncı ve antihipertansif ilaç sayıları **Tablo 12**'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Yirmi dördüncü ay kan basıncı ve antihipertansif ilaç sayılarına ait sonuçlar

	CNI (n=130)	mTOR inhibitörü (n=36)	P değeri
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	123 ± 15 (85-170)	123 ± 13 (90-160)	0,975
Diyastolik kan basıncı (mm Hg)	78 ± 9 (60-100)	77 ± 8 (60-100)	0,752
Antihipertansif ilaç sayısı			
0 (%)	30 (%22,9)	10 (%29,2)	0,459
1 (%)	48 (%37,1)	17 (%45,8)	
2 (%)	44 (%34,3)	9 (%25,0)	
3 (%)	8 (%5,7)	0	

4.2.3. Lipit Paneli

Yirmi dördüncü ay sonuçlarına bakıldığında CNI alan gruptaki hastaların ortalama T.KOL değeri 181 ± 36 mg/dL iken mTOR inhibitörü kullanan grupta ortalama T.KOL değeri 207 ± 45 mg/dL olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak da mTOR inhibitörü kullanan hastalarda anlamlı oranda daha yüksek T.KOL değeri olduğu saptanmıştır ($p=0,003$). Aynı şekilde LDL ve TG değerleri de anlamlı olarak mTOR inhibitörü kullanan grupta daha yüksek olarak saptanmıştır (p değerleri LDL için $0,021$ ve TG için $0,004$ 'tür). Statin tedavisi kullanımına göre gruplar kıyaslandığında CNI alan hastaların 26'sı (%20,0) statin kullanırken mTOR inhibitörü alan hastaların 18'i (%50,0) statin kullanmakta idi. CNI grubuna kıyasla mTOR inhibitörü grubunda daha yüksek oranda statin kullanımı tespit edilmiştir ve bu durum istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Hastaların lipit paneli ve statin kullanımı ile ilgili verileri **Tablo 13**'de verilmiştir.

Tablo 13. Yirmi dördüncü ay lipit paneli ve statin kullanımlarına ait sonuçlar

	CNI (n=130)	mTOR inhibitörü (n=36)	P değeri
T.KOL (mg/dL)	181 ± 36	207 ± 45	0,003
LDL (mg/dL)	104 ± 26	119 ± 38	0,021
TG (mg/dL)	151 ± 62	202 ± 90	0,004
Statin kullanımı (%)			
var	26 (%20,0)	18 (%50,0)	0,002
yok	104 (%80,0)	18 (%50,0)	

4.2.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri

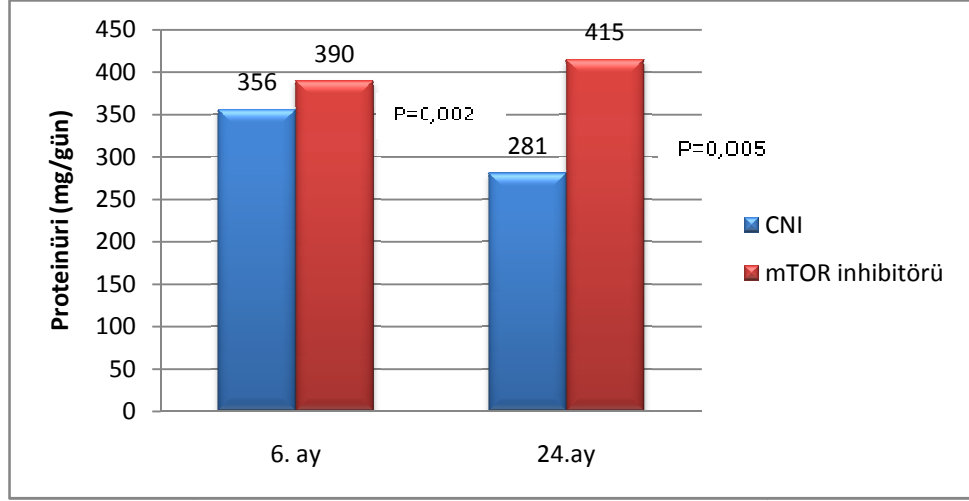
Yirmi dördüncü ay karaciğer fonksiyon testleri incelenen hastaların ortalama değerleri CNI grubunda AST için 18 ± 11 (8-118) U/L, ALT için 20 ± 18 (5-136) U/L, ALP için 120 ± 90 (18-614) U/L, GGT için 31 ± 33 (7-269) U/L ve ALB için $4,5\pm 0,3$ g/dL olarak saptanmıştır. Diğer yandan mTOR inhibitörü kullanan grupta ise ortalama değerler AST için 17 ± 4 (9-25) U/L, ALT için 22 ± 10 (8-44), ALP için 99 ± 47 (38-206) U/L, GGT için 41 ± 36 (12-158) U/L ve ALB için $4,4\pm 0,4$ g/dL olarak saptanmıştır. İki grup kıyaslandığında hiçbir karaciğer fonksiyon testinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların karaciğer fonksiyon testlerine ait verileri **Tablo 14**'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Yirmi dördüncü ay karaciğer fonksiyon test sonuçları

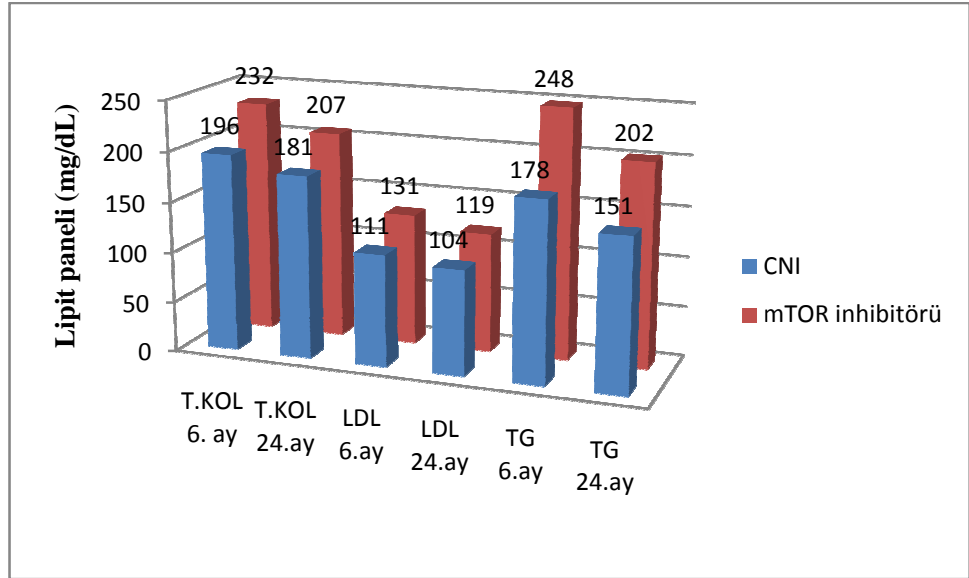
	CNI (n=130)	mTOR inhibitörü (n=36)	P değeri
AST (U/L)	18 ± 11 (8-118)	17 ± 4 (9-25)	0,604
ALT (U/L)	20 ± 18 (5-136)	22 ± 10 (8-44)	0,175
ALP (U/L)	120 ± 90 (18-614)	99 ± 47 (38-206)	0,447
GGT (U/L)	31 ± 33 (7-269)	41 ± 36 (12-158)	0,081
ALB (g/dL)	$4,5\pm 0,3$	$4,4\pm 0,4$	0,189

İki grubun 6. ve 24. ay sonuçları beraber incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametreler içinde özellikle proteinüri ve lipit paneline ait veriler ön plana çıkmaktadır. Proteinüri miktarı da lipit paneline ait değerler de her iki zaman diliminde mTOR inhibitörü grubunda daha yüksek olarak

izlenmiştir. Altıncı ve yirmi dördüncü ay verilerinin yukarıda bahsi geçen değerleri **Şekli 6 ve 7**'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



Şekil 6. Altıncı ve yirmi dördüncü ay proteinüri değerlerinin karşılaştırması



Şekil 7. Altıncı ve yirmi dördüncü ay lipit paneli sonuçlarının karşılaştırması

4.3. Beşinci ve Onuncu Yıl Sonuçları

CNI grubundan 5. yıla ulaşan 58 hasta varken mTOR inhibitörü grubundan 3 hasta vardır. Her iki grubun ortalama GFR değerleri sırası ile 68 ± 20 ml/dk ve 99 ± 27 ml/dk iken ortalama kreatinin değerleri CNI grubunda $1,35\pm 0,3$ mg/dL, mTOR inhibitörü grubunda $1,02\pm 0,1$ mg/dL olarak hesaplanmıştır ve her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,005$).

İkinci gruptan 10. yıla ulaşan hasta bulunmazken ilk gruptan 20 hastanın 10. yıl verilerine ulaşılmıştır. Buna göre CNI grubunda 10. yıldaki ortalama GFR değeri 64 ± 26 ml/dk ve ortalama kreatinin değeri $1,60\pm 0,7$ mg/dL olarak saptanmıştır.

4.4. Akut Rejeksiyon

Böbrek nakli sonrasında ilk 2 yıllık takipleri kaydedilen hastaların akut rejeksiyon varlığı, rejeksiyon tarihleri ve hangi yöntemle rejeksiyon tanısı konulduğu da kaydedilmiştir. Bu bilgiler ışığında CNI alan hastaların 12'sinde (%9,2) akut rejeksiyon saptanmıştır. Bu hastaların 10 (%7,7) tanesine böbrek biyopsisi ile tanı konulurken 2 (%1,5) tanesine ise klinik ve laboratuvar parametreleri ile tanı konulmuştur. Diğer grupta ise toplam 13 (%36,1) hastaya akut rejeksiyon tanısı konulmuştur. Bu hastaların 9'u (%25,0) biyopsi ile 4'ü (%11,1) ise klinik ve laboratuvar parametreleri ile tanı almıştır. CNI grubundaki hastaların ortalama akut rejeksiyon zamanı nakil sonrası 443 (7-3230) gün iken mTOR inhibitörü grubunda 75 (5-312) gün olarak saptanmıştır. İkinci grup olan mTOR inhibitörü grubundaki hastalarda daha yüksek oranda akut rejeksiyon

varlığı saptanmıştır ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15. Akut rejeksiyon varlığı

	CNI (n=130)	mTOR inhibitörü (n=36)	P değeri
Akut Rejeksiyon (%)			
yok (%)	118 (%90,8)	23 (%63,9)	
var (%)			
	böbrek biyosisi	10 (%7,7)	9 (%25,0)
	linik ve		
	laboratuvar	2 (%1,5)	4 (%11,1)
	parametreleri		

<0,001

4.5. BK Virüs Nefropatisi

CNI kullanan hastaların 12'sinde (%9,2) BK virüs tespit edilirken mTOR inhibitörü kullanan hastaların 3'ünde (%8,3) BK virüs tespit edilmiştir. Her iki grup arasında BK virüs sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=868$). Bu hastalardan ilk gruptan 3, ikinci gruptan ise 1 tanesine sidofovir tedavisi verilirken diğer hastalar immunsupresif tedavi modifikasyonu ile izlenmiştir.

4.6. Greft ve Hasta Sağ Kalımı

CNI ve mTOR inhibitörü kullanan hastalar arasında ilk grupta greft kaybı saptanmazken ikinci gruptan 3 hastada greft kaybı saptanmıştır. Bu hastalardan ikisinde ilaç ilişkili Hemolitik üremik sendrom (HÜS) birinde ise akut rejeksiyon atağı sonrası greft kaybı olmuştur.

CNI kullanan hastalardan 2'sinde (%1,5) ölüm gerçekleşirken mTOR inhibitörü kullanan hastalardan 5'inde (%13,9) ölüm gerçekleşmiştir. Bu 7 hastanın 4'ü enfeksiyon ve sepsis nedeni ile kaybedilirken 1 tanesi nativ böbrekte gelişen karsinom, 1 tanesi akut koroner sendrom ve 1 tanesi de akut rejeksiyon sonrasında kaybedilmiştir. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,005$). CNI grubunda ortalama ölüm zamanı nakil sonrası 855 gün iken mTOR grubunda ise 273 gün olarak hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

1980'lerin başından beri transplantasyon yapılan hastalarda immunsupresif tedavinin temel taşıını CsA ve FK kullanımı oluşturmaktadır. CNI'ların akut rejeksiyon oranlarını azalttığı ve bunun yanında kısa dönemde allograft sağ kalımını arttırdığı tespit edilmiştir [48]. Ancak CNI'ların uzun dönemdeki başlıca yan etkileri olan nefrotoksisiteye bağlı olarak hafif/orta düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu oluşturdıkları ortaya çıkmıştır [48, 49]. İmmunsupresyonla ilişkili olan bir başka durum da fonksiyonel grefte rağmen malignite veya kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile gelişen ölümlerin, uzun dönemde greft kaybının önemli nedenlerinden biri olarak ortaya çıkmasıdır [49]. İmmunolojik nedenlere bağlı greft kaybını engellemek, aşırı immunsupresyondan kaçınmak ve nefrotoksisiteye yol açmamak gibi renal transplantasyonun temelini oluşturan hususlar arasında kurulacak denge halen çözülmemiş bir sorun olarak gözükmektedir. Söz konusu nedenlerden dolayı her ne kadar CNI'lar halen sık bir şekilde kullanılmaktaysa da günümüzde CNI'ların kullanımlarını kısıtlamak veya mTOR inhibitörlerinin kullanımı gibi başka tedavi alternatiflerinin geliştirilmesine yönelik eğilimler ortaya çıkmıştır.

Literatürde gelişen farklı tedavi anlayışlarına paralel olarak, GÜTF Nefroloji-transplantasyon polikliniğinde takipli 166 hasta üzerinde retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada, hastalar aldıkları immunsupresif tedavi rejimlerine göre CNI ve mTOR inhibitörü bazlı tedaviler olacak şekilde iki gruba ayrılarak demografik özellikler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipit paneli, kan basıncı, akut rejeksiyon oranları ve sağ kalım oranları dikkate alınarak

karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu kapsamda, elde edilen bulgular aşağıda sıralanan başlıklar halinde incelenmiştir.

5.1. Renal Fonksiyon ve Proteinüri

Uzun yıllardır bilindiği gibi proteinüri, böbrek fonksiyonunda kötüleşme, transplante veya nativ böbrek hasarında progresyon göstermesi ile ilişkilidir [50]. Birçok çalışma mTOR inhibitörleri ve proteinüri arasında bir ilişki olduğunu desteklemesine rağmen kanıtlanmış bir neden sonuç ilişkisi gösterilememiştir [51-54]. Kaldı ki proteinüri, mTOR inhibitörü kullanımı sonrasında yeni gelişebilmekte ya da önceden var olan proteinürinin artışı şeklinde kendini gösterebilmektedir [51, 52].

CNI grubunda istatistiki olarak daha fazla canlı vericiden böbrek nakli yapılmış olması haricinde demografik özellikler açısından farklılığı olmayan söz konusu iki hasta grubunun, 6. ay ve 24. ayda bakılan 24 saatlik idrardaki proteinüri miktarlarının mTOR inhibitörü grubunda her iki zaman dilimi için de anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. CNI grubunda 6. ayda bakılan proteinüri miktarı 356 mg/gün iken mTOR grubunda 390 mg/gün olarak saptanmıştır. Yirmi dördüncü ayda ise iki grup arasındaki fark daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır. İlk grupta 281 mg/gün olarak izlenen proteinüri miktarının ikinci grupta 415 mg/gün olduğu görülmüştür (6. ay ve 24. ay p değerleri sırası ile 0,002 ve 0,005). Proteinüri değerlerindeki farka rağmen her iki grup arasında 6. ay ve 24. ay GFR değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Altıncı ayda bakılan ortalama GFR değerleri sırası ile 74 ± 21 ml/dk ve 69 ± 29

ml/dk iken yirmi dördüncü ayda bakılan GFR değerleri de 78 ± 25 ml/dk ve 77 ± 21 ml/dk olarak hesaplanmıştır (p değerleri sırası ile 0,316 ve 0,78).

Stephany ve ark.'nın canlı vericiden renal transplantasyon yapılmış 184 hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada, SRL ve CNI kullanan renal transplantasyonlu hastalar proteinüri ve greft fonksiyonu açısından kıyaslanmıştır. Transplantasyona müteakiben başlanan tedavilerden, baştan beri SRL kullanan grupta hem 6. ay hem de 12. ayda bakılan proteinüri miktarlarının daha fazla olduğu görülmüştür [53]. Çalışmamızdan farklı olarak Stephany ve ark.'nın yaptığı çalışmada proteinürik olmayan SRL alt grubunda post transplant tüm zamanlarda ortalama GFR değerlerinin, CNI grubuna göre daha yüksek değerlerde olduğu saptanmıştır [53]. Ancak proteinüri saptanan SRL grubu hastalarda aynı farkın söz konusu olmadığı izlenmiştir [53].

Franko ve ark.'nın çoğu böbrek nakli olmak üzere farklı organ nakilleri yapılan 78 hastayı prospektif olarak incelediği bir başka çalışmada, post transplant dönemde tedavinin başından beri SRL alan ya da CNI tedavisinden SRL'ye geçilen hastaların %21,3'ünde yeni gelişen proteinüri olduğu gözlenmiştir [55]. Bu hastalardan tedavinin başından beri SRL alanlardan daha çok CNI tedavisinden SRL'ye geçilen hastalarda proteinüri saptanmış olması dikkat çekicidir [55]. Bu özellik bazı araştırmacıların da savunduğu gibi CNI tedavisine son verilmesinin proteinüri gelişimi için zemin hazırladığı görüşünü destekler niteliktedir [56, 57].

Bu konu ile ilgili yayınlanan ilk çalışmalarda, kronik allogreft nefropatisi olan hastalara SRL tedavisi verilmiş olup CNI'dan SRL'ye geçiş sonrasında greft

fonksiyonunda azalma tespit edilmiştir [56, 58]. Ancak bu çalışmalarda proteinürinin SRL etkisi ile mi yoksa CNI kesilmesine bağlı olarak mı ortaya çıktığı değerlendirilmemiştir [53]. CNI'nın kesilmesine bağlı olarak artan renal kan akımının ve glomerül içi basıncın, serum proteinlerine karşı artmış glomerüler permeabiliteyi ortaya çıkarmış olabileceği [53] ya da tam aksine bu durumun SRL ilişkili glomerüler ya da tübüler hasar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [52, 59].

Öte yandan, Schena ve ark.'nın 830 hasta üzerinde prospektif olarak yaptığı CONVERT çalışmasında 6-120 ay süre ile CNI ile tedavi edilen hastalar randomize olarak SRL tedavisine geçilerek 24 ay takip edilmiştir [60]. Çalışmanın sonucunda GFR 40 ml/dk üzerinde olan hasta alt grubunda CNI ve SRL tedavileri arasında GFR açısından anlamlı fark saptanmazken, GFR 40 ml/dk üzerinde ve idrar protein/ kreatinin oranı 0,11 ve altında olan hasta alt grubunda ise SRL'ye geçilmesi ile GFR düzeyinde istatistiki olarak anlamlı artış saptanmıştır [60]. Ancak söz konusu çalışmadaki SRL'ye geçilen tüm hastalarda, GFR artışı saptanan hastalar da dahil olmak üzere, proteinüri artışı saptanmış olup; proteinüri yeni gelişen bir şekilde ya da önceden var olan proteinürinin artışı şeklinde kendini göstermiştir [60].

Sirolimus ile yapılan çalışmaların yanı sıra everolimus tedavisi ile ilgili de benzer çalışmalar yapılmıştır. Çok merkezli, prospektif bir çalışma olan ve 503 hastadan oluşan ZEUS çalışması buna örnek olarak verilebilir. Budde ve ark.'nın yaptığı ZEUS çalışmasında, siklosporin bazlı tedaviden rastlantısal olarak everolimus bazlı immunsupresif tedaviye geçilen hastalarda post transplant 12.

ayda ortalama 9,8 ml/dk 'lık bir GFR artışı izlenmiştir [51]. Ayrıca çalışma kapsamındaki her iki grup kıyaslandığında; EVR tedavisi alanlarda proteinüri atılımında ılımlı bir artış izlenirken bu etkinin siklosporin tedavisinin kesilmesine mi yoksa mTOR inhibitörü tedavisi başlanmasına mı bağlı olduğu belirlenememiştir [51].

Benzer metot ile yapılan bu iki çalışmanın temel farkı şudur; CONVERT çalışmasında SRL bazlı tedaviye 6 ay ile 120 ay arasında herhangi bir zaman diliminde geçiş yapılırken ZEUS çalışmasında 4,5 ay gibi daha erken bir zamanda geçiş yapılmıştır. Bu tespitten hareketle, CNI bazlı tedavilerden mTOR inhibitörü bazlı tedavilere erken dönemde geçilmesinin daha başarılı sonuçlar doğuracağı düşünülmektedir [61, 62].

Bazı araştırmalarda CNI ve mTOR inhibitörü arasındaki proteinüri farkının ACEİ ve ARB kullanımını da içeren medikal tedavilerden etkilenebileceği savunulmuştur [63]. Bu durum göz önünde bulundurularak çalışmamızdaki mevcut gruplar ACEİ/ARB kullanımını açısından karşılaştırılmış ve her iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür.

Literatürdeki çalışmalara paralel olarak, yaptığımız çalışmada mTOR inhibitörü grubundaki hastalarda proteinüri artışı izlenmiş ancak mTOR inhibitörü ve CNI grupları arasında GFR değerleri için anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun; birinci yıldaki tedavi rejimlerine göre gruplandırılan hastaların bu süreç içerisinde farklı sürelerde CNI kullanmaları, hastaların farklı risk faktörlerine göre alt gruplara ayrılmamaları ve çalışmadaki hasta sayısının literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşük olması gibi etmenlere bağlı olarak meydana gelmiş

olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın retrospektif yapısından dolayı, CNI tedavisinden mTOR inhibitörü tedavisine geçilen hastalarda değişim öncesi dönemde CNI'ya bağlı nefrotoksisite bulgusunun olup olmadığı renal biyopsi ile ekarte edilememiştir.

5.2. Akut Rejeksiyon, Greft ve Hasta Sağ Kalımı

Renal transplantasyon sonrası ilk 2 yıllık takipleri kaydedilen hastalardan CNI grubundaki hastaların 12'sinde (%9,2) akut rejeksiyon saptanırken mTOR inhibitörü grubunda 13 (%36,1) hastada akut rejeksiyon tespit edilmiştir. Anlamlı olarak mTOR inhibitörü grubunda daha yüksek oranda akut rejeksiyon atağı izlenmiştir ($p<0,001$). Ayrıca söz konusu rejeksiyon atakları mTOR inhibitörü grubunda transplantasyon sonrası ortalama 75 (5-312) gün gibi daha erken zamanda ortaya çıkarken CNI grubunda ortalama 443 (7-3230) günde ortaya çıkmıştır.

Hasta gruplarından ilk grupta greft kaybı yaşanmazken ikinci grupta 3 hastada greft kaybı yaşanmıştır. Mortalite açısından da fark saptanmayan bu iki gruptan CNI grubundan 2 hasta, mTOR inhibitörü grubundan ise 5 hastada ölüm gerçekleşmiştir.

Yukarıda bahsi geçen CONVERT çalışmasında ise CNI ile tedaviye devam edilen hasta grubu ile CNI'dan SRL'ye geçilen hasta grubunun akut rejeksiyon oranları açısından karşılaştırıldığında, her iki grubun birbirine benzer rejeksiyon oranına sahip olduğu tespit edilmiştir [60]. Buna ek olarak aynı çalışmanın her iki grubunda GFR 40 ml/dk üzerinde ve GFR 20-40 ml/dk arasında

olacak şekilde belirlenen iki alt grup kendi içinde kıyaslandığında, GFR 20-40 ml/dk olan alt grupların daha yüksek oranda akut rejeksiyon atağına sahip olduğu anlaşılmıştır [60]. Takip süresi 24 ay olan CNI ve SRL hasta grupları arasında ise greft ve hasta sağ kalımı açısından anlamlı bir fark olmadığı ortaya koyulmuştur [60].

Buna karşılık EVR ile ilişkili yapılan çok merkezli ZEUS çalışmasında ise çalışmamızı destekler nitelikte sonuçlar alınmıştır. Nitekim CsA bazlı tedaviden EVR bazlı tedaviye geçilen hasta grubunun, CsA ile tedaviye devam edilen hasta grubuna göre yüksek oranda renal biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon atağı geçirdiği ortaya çıkmıştır [51].

SRL ile ilgili yapılan başka bir çalışma da prospektif ve çok merkezli olan 237 hasta üzerinde yapılan CONCEPT çalışmasıdır. Bu çalışmada yukarıdaki çalışma metotlarına benzer bir şekilde transplantasyon sonrası 3. ayda bir grup hasta CsA bazlı immunsupresif tedavi altında izlenmeye devam edilirken, diğer grupta SRL bazlı tedaviye geçilmiştir [48]. Bu iki grup hasta arasında 13. ayda bakılan GFR değerleri SRL grubundaki hastalarda daha yüksek olmasına rağmen hasta ve greft sağ kalımı açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır [48]. Akut rejeksiyon oranları SRL grubunda daha yüksek oranda izlenmesine rağmen (SRL grubunda %17, CsA grubunda %8) bu fark istatistiki olarak anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır [48].

Yaptığımız çalışma kapsamında karşılaştırmalı olarak incelenen CONVERT, ZEUS ve CONCEPT çalışmalarının her biri, geniş kapsamlı çalışmalar olmasına rağmen beraberinde birbirleriyle örtüşmeyen bulguları da

içermektedir. Hem bahsi geçen çalışmalar hem de yaptığımız çalışmada hastalardaki tedavi değişimi farklı zamanlarda yapılmıştır. Buradan hareketle, ileri dönemde yapılacak çalışmalar ile CNI'ların optimal kesilme zamanı ve hangi hasta alt gruplarında bu tedavi değişim stratejilerinin daha uygun olacağı aydınlatılması gereken bir konu olarak halen cevap beklemektedir.

5.3. Mineral ve Kemik Metabolizması

Kemik ve mineral metabolizma bozukluklarının KBH'lı hastalarda arteriyel kalsifikasyon ve kardiyovasküler mortalite üzerine olan kompleks ilişkileri daha önce net olarak ortaya koyulmuş olmasına rağmen renal transplantasyon yapılan hastalar üzerindeki etkileri net olarak aydınlatılamamıştır [64]. Fosforun zararlı etkileri sadece böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara özgü değildir. Normal sınırlar içinde bile yüksek fosfor değerlerinin artmış kardiyovasküler olaylar ve KBH'sı olmayan popülasyonun mortalitesi ile ilişki olduğu düşünülmektedir [64]. Fosforun direk vasküler hasarı ve arteriyel kalsifikasyonu indüklediği, proinflamatuvar etki gösteren PTH'yı arttırarak etki gösterdiği [65] gibi bazı mekanizmalar ortaya konulmuştur ancak bu etkinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Mevcut çalışmada hem 6. ay hem de 24. ayda bakılan serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin benzer olup aralarında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunmadığı görülmüştür. Fakat serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Schaeffner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada böbrek nakli yapılmış hastalarda serum kalsiyum ve fosfor düzeyi ile hasta sağ kalımı arasında ilişki bulunamazken greft sağ kalımı ile kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir [66]. Buna karşılık Connolly ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmada ise kalsiyum düzeyi ile mortalite arasında ilişki saptanmazken, yüksek serum fosfor düzeyinin renal transplantasyon yapılmış hastalarda mortalite için bir prediktör olabileceği sonucuna varılmıştır [67].

Moore ve ark.'nın canlı ve kadavradan böbrek nakli yapılmış 270 hasta ile prospektif olarak yaptığı bir başka araştırmada ise yüksek serum fosfat ve kalsiyum seviyelerinin böbrek nakli alıcılarında sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [68]. Bu ilişkinin serum fosfor düzeyi ile daha kuvvetli olduğu ve bu durumun fosfor bağlayıcı ilaç kullanımı ile değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur [68].

İmmünespresif ilaçların renal kalsiyum atılımı üzerine etkisinin incelendiği bir hayvan çalışmasında siklosporin ve takrolimusun üriner kalsiyum atılımını arttırdığı ancak sirolimusun kalsiyum üzerine etki göstermediği tespit edilmiştir [69].

Mineral ve kemik metabolizması üzerine immünespresif ilaçların etkisinin anlaşılabilmesi için hastaların tedavi rejimlerine göre gruplandırıldığı, aldıkları fosfor bağlayıcı ve vitamin d analogu ilaçları da göz önünde bulunduran çalışmalara ihtiyaç duyulduğu değerlendirilmektedir.

5.4. Serum Ürik Asit Seviyesi

Hiperürisemi böbrek nakli sonrasında sıklıkla gözlenebilen bir laboratuvar bulgusu olup bazı çalışmalarda yüksek serum ürik asit seviyelerinin greft sağ kalımını azaltıcı yönde katkıda bulunabileceği savunulmuştur [70, 71].

Bilindiği gibi hiperürisemi siklosporin tedavisinin bir yan etkisi olması nedeni ile literatürde bu konu ile ilgili yayınlar siklosporin kullanımı üzerine yoğunlaşmış durumdadır. Bir diğer CNI olan takrolimusun serum ürik asit seviyesine etkisi ile ilgili farklı veriler bulunmaktadır [70]. Bazı yayınlarda siklosporinden takrolimusa geçilmesi ile serum ürik asit seviyelerinin düştüğü ve poliartiküler gut vakalarında tedaviye yanıt alındığı bildirilirken [72]; bazı çalışmalarda ise takrolimusa geçişin bir üstünlük göstermediği ve her iki ilacın da benzer şekilde serum ürik asit düzeylerini arttırdığı tespit edilmiştir [73].

Yaptığımız çalışmada CNI grubunda ortalama ürik asit değeri $6,4 \pm 2,4$ mg/dL iken mTOR inhibitörü grubunda $5,4 \pm 1,6$ mg/dL olarak bulunmuştur. Aradaki farkın istatistikî olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($P=0.126$). Elde edilen bu sonucun hiperüriseminin greft sağ kalımı üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu savunan çalışmalar ile paralellik sağlayabileceği düşünülmektedir. Nitekim her iki gruptaki GFR değerleri ve mortalite hızları bakımından bir fark olmadığı görülmüştür. Ancak çalışma kapsamındaki hastaların kullandığı allopurinol gibi serum ürik asit seviyesini düşürecek ilaçların kaydedilmemiş olması nedeniyle bu konuda kesin bir yargıya varılamamaktadır.

5.5. Paratiroid Hormon Düzeyi

Artmış PTH seviyesi ile kendini gösteren sekonder hiperparatiroidizm KBH'lı hastalarda sık görülen bir komplikasyondur [74]. Başarılı bir renal transplantasyonun kemik mineral metabolizmasındaki bir çok anomaliliği tersine çevirdiği ve bunun yanı sıra renal transplantasyon sonrası ölçülen PTH'nın büyük ölçüde greft fonksiyonunu yansıttığı düşünülmektedir [74].

Çalışmamızda ilk grubun ortalama PTH düzeyi 6. ayda 154 ng/ml, 24. ayda 113 ng/ml iken ikinci grupta 6. ay ve 24. ay değerleri sırası ile 123 ng/ml ve 124 ng/ml olarak saptanmıştır. Her iki zaman dilimi için de gruplar arasındaki farkın anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür. GFR açısından farkı olmayan bu iki grubun, greft fonksiyonunu yansıttığı düşünülen PTH değerleri arasında da fark olmayışı birbirini destekler niteliktedir.

Bleskestad ve ark. tarafından retrospektif olarak yapılan ve renal transplantasyon sonrası normal greft fonksiyonuna sahip hastaların birinci yıldaki intakt PTH düzeylerine bakılan çalışmada hastaların %52'sinde PTH düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir [75]. Preemptif böbrek nakli yapılan hastalarda anlamlı olarak PTH düzeyinin daha yüksek olarak saptanması oldukça dikkat çekicidir [75]. Genç hastalarda preemptif böbrek nakli şansının daha yüksek olmasından dolayı bu hastalarda daha geç dönemde diyalize başlandığı savunulmaktadır [76]. Bu kapsamda söz konusu çalışmada preemptif böbrek nakli yapılan hastaların daha genç olduğu vurgulanarak bu hastaların renal replasman tedavisine başlamadan önceki bekleme sürelerinin daha uzun ve renal hasar derecelerinin daha fazla olmasının bu sonucu açıklayabileceği iddia edilmiştir

[75]. Gerek söz konusu çalışmada gerekse yaptığımız çalışmada d vitamini düzeylerine bakılmamış olması, d vitamini eksikliğine bağlı PTH yüksekliği olasılığını ekarte ettirmektedir.

5.6. Kan Basıncı ve Lipit Paneli

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi ve KBH kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörlerindedir [77]. Renal transplantasyonlu hastalarda hasta ölümü ile fonksiyonel greft kayıpları yaşanmakta ve bu ölümlerin yaklaşık %50'si kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak meydana gelmektedir [78]. Hipertansiyon ve dislipidemi renal transplantasyonlu hastalarda sırası ile %60-80 ve %14-93 gibi geniş bir aralıkta görülebilmektedir [79, 80]. İmmünesupresif ilaçlar, yeni başlayan ya da tedavi altında kötüleşen hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemiye neden olabilmektedir [79]. Bu modifiye edilebilir risk faktörlerini tanımak ve kontrol altına almak renal transplantasyonlu hastaların mortalite ve morbiditesini azaltmak için önem arz etmektedir. Son dönemde yayınlanan Kumar ve ark.'nın 128 renal transplantasyonlu hasta üzerinde yaptığı ve hastaların yıllık kan basıncı, LDL ve HbA1C değerleri ile takip edildiği çalışma, ortaya çıkan sonuçlar açısından dikkat çekicidir. Çalışmanın beşinci yılının sonunda kan basıncı için %55, LDL düzeyleri için %91 ve HbA1C için de %88,9 oranında hedef değerlere ulaşılabilirdiği görülmüş olup bu hedeflere üniversite hastanelerine bağlı kliniklerde bile tam olarak ulaşamadığı gösterilmiştir [81].

Yaptığımız çalışmada CNI ve mTOR inhibitörü grubundaki hastalarda transplantasyon sonrası 6. ay ve 24. ayda sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Altıncı ayda CNI grubunda ortalama kan basıncı değerleri 127/81±17/13 mm Hg ve mTOR inhibitörü grubunda 125/78±16/12 mm Hg olarak ölçülmüştür. Yirmi dördüncü ayda ise sırası ile ortalama kan basıncı değerleri 123/78±15/9 mm Hg ve 123/77±13/8 mm Hg olarak ölçülmüştür. Hastaların evde kan basıncı takipleri yapılmadığından hipertansif değerlerin maskelenmiş olabileceği düşünülmektedir. Buna karşılık hastaların kullandığı antihipertansif ilaç sayıları kıyaslanarak hem altıncı hem de yirmi dördüncü ayda aralarında bir fark olmadığı görülmüştür.

Daha önce de bahsi geçen CNI tedavisinden SRL tedavisine geçilen hastaların takip edildiği CONVERT çalışmasında SRL tedavisi altında izlenen hastalarda CNI grubu ile kıyaslandığında, sistolik kan basıncı için 1. ayda, diyastolik kan basıncı için ise 1, 2, 3. aylarda anlamlı olarak daha düşük değerler ölçülmüştür [60]. Ancak 24. ayda her iki grubun ortalama sistolik kan basıncı 132 mm Hg ve ortalama diyastolik kan basıncı ise ilk grupta 79,9 mm Hg, ikinci grupta 80,9 mm Hg olup arada fark olmadığı saptanmıştır [60].

Son dönemde yapılan başka bir çalışmada renal transplantasyonlu hastalarda evde ve klinikte ölçülen kan basıncı değerleri kıyaslanmıştır. Sberro-Soussan ve ark. tarafından 87 renal transplantasyonlu hastayla yapılan prospektif çalışmada, evde ve klinikte yapılan kan basıncı takipleri arasında %42'lik bir uyumsuzluk olduğu ve bu nedenle evde yapılan kan basıncı takiplerinin daha kabul edilebilir olduğu savunulmuştur [82]. Bu sonuçtan hareketle, retrospektif olarak

yapılan çalışmamızda evde ölçülen kan basıncı değerleri kaydedilmediğinden, çalışma bu değerleri kullanmak suretiyle yapılabilsaydı farklı sonuçlar ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

Bir diğer kardiyovasküler risk faktörü olan dislipidemi de yukarıda bahsedildiği gibi artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir [3]. Dislipidemiye renal hastalıkların tüm evresinde sık rastlanılmasının yanı sıra uzun dönem greft kaybı ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir [83]. Dislipidemi için genel popülasyondaki risk faktörlerine ek olarak renal transplantasyonlu hastalarda bozulmuş greft fonksiyonu, proteinüri varlığı, akut rejeksiyon atağı, atağın kortikosteroidlerle tedavisi ve kullanılan farklı immunsupresif ilaçların olması gibi ek risk faktörleri de söz konusudur [84]. Kardiyovasküler olayları azaltmak için LDL kolesterolün düşürülmesinin önemi kanıtlar ışığında ortaya konulmuştur. Buna ek olarak, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için optimal HDL ve TG düzeylerinin sağlanması gerektiği de savunulmaktadır [85].

Çalışmamızda hem altıncı hem de yirmi dördüncü ayda mTOR inhibitörü kolundaki hastalarda CNI ile kıyaslandığında T.KOL, LDL ve TG değerleri daha yüksek olarak saptanmıştır. Altıncı ayda T.KOL değeri CNI grubunda 196 ± 45 mg/dL iken mTOR inhibitörü grubunda 232 ± 68 mg/dL olarak bulunmuş ve aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür (p değeri 0,007). Aynı şekilde LDL değerleri sırası ile 111 ± 34 mg/dL ve 131 ± 52 mg/dL iken TG değerleri 178 ± 83 mg/dL ve 248 ± 141 mg/dL olarak kaydedilmiştir. Hem LDL hem de TG'de gözlenen bu fark istatistiki olarak anlamlıdır (p değerleri sırası ile 0,041 ve 0,002). Yirmi dördüncü ayda bakılan lipit paneli değerleri de altıncı ayda bakılan değerler

ile paralellik göstermektedir. Bakılan her üç lipit fraksiyonu da anlamlı olarak mTOR inhibitörü grubunda daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Lipit panelindeki değerler açısından benzerlik gösteren 6. ay ve 24. ay sonuçları arasındaki tek fark, hastaların statin kullanımları bakımından ortaya çıkmıştır. Altıncı ayda her iki grup hasta arasında statin kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmazken yirmi dördüncü ayda CNI grubunda hastaların %20,0'sinde, mTOR inhibitörü grubunda ise hastaların %50,0'sinde statin kullanımı saptanmıştır (p değeri 0,002).

Spinelli ve ark. tarafından retrospektif olarak 474 renal transplantasyonlu hasta 6 farklı immunsupresif tedavi rejimi ile izlenmiş ve post transplant 1. yılda gelişen dislipidemi sıklığı ve şiddeti incelenmiştir [85]. Bu çalışmada tüm hasta gruplarında genel olarak lipit fraksiyonlarında bir artış olduğu ortaya koyulmuştur [85]. T.KOL ve TG düzeylerindeki artışın transplantasyon sonrası 1. ayda başlayıp 6. ayda pik yaptığı ve 1. yıla doğru stabilleştiği görülmüştür [85]. Ayrıca genel olarak hastalar arasında siklosporin bazlı tedavi alanların takrolimus bazlı tedavi alanlardan buna ek olarak, SRL ya da EVR kullananların MMF kullananlardan daha kötü lipit profiline sahip olduğu gösterilmiştir [85].

Bununla birlikte CNI bazlı tedaviden SRL bazlı tedaviye geçilen hastaların incelendiği başka bir çalışmada söz konusu değişimin 1. ayında SRL kolundaki hastalarda anlamlı olarak T.KOL'de artış olduğu, 2. ayda bu artışın pik yaptığı ve 24. aya doğru azaldığı saptanmıştır [60]. Belirtilen artış paterni T.KOL'un yanı sıra LDL için de kaydedilmiştir [60]. Ayrıca SRL grubundaki hastalarda CNI grubundaki hastalara göre daha fazla lipit düşürücü ilaç kullanımı olduğu görülmüştür [60].

Diğer taraftan, Watorek ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda elde edilen verilerin çalışmamızı destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Renal transplantasyon sonrası mTOR inhibitörü kullanan hastalardaki kardiyovasküler riski incelemek için 155 hasta ile yapılan bu çalışmada, bir grupta mTOR inhibitörü bazlı immunsupresif tedavi alan hastalar yer alırken diğer grupta CNI ve MMF kombinasyonundan oluşan immunsupresif tedavi alan hastalar yer almıştır [86]. Sonuç olarak, mTOR inhibitörü grubunda CNI grubuna nazaran T.KOL, LDL ve TG değerlerinde anlamlı olarak daha yüksek değerler elde edilmiştir [86]. Ancak deneysel araştırmalarda gösterilen mTOR inhibitörlerinin antiatherosklerotik etkilerinden [87] farklı olarak bu çalışmada, mTOR inhibitörü kolunda daha fazla kardiyovasküler hastalık gözlenmiştir [86]. Tespit edilen bu sıklığa rağmen istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır [86].

Bilindiği gibi, mTOR inhibitörlerinin hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi etkileri bulunmaktadır. Çalışmamızda elde edilen veriler bu etkiyi doğrular nitelikte olup söz konusu etkinin erken dönemde başlayıp geç döneme dek değişmeden devam ettiğini göstermiştir. Hem antiproliferatif hem de dislipidemi etkilerinden bahsedilen mTOR inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalık insidansı üzerine etkisi ancak 10 yıl gibi uzun süreli takipler gerektiren çalışmalarla daha net olarak ortaya koyulabileceği değerlendirilmektedir.

Diğer taraftan, yaptığımız çalışma bir takım kısıtlılıkları da beraberinde taşımaktadır. Öncelikle bilindiği üzere incelemeye alınan evrenin büyüklüğü, çalışma sonuçlarının güvenilirliğini arttıran temel unsurlardan biridir. Çalışmanın retrospektif olarak sadece GÜTF tarafından takipli olup dosyalarından anlamlı

bilgiye erişebilen hastalarla sınırlandırılması, hasta sayısının 166 ile kısıtlı olmasına neden olmuştur.

Renal transplantasyon üzerine yapılan çalışmaların uzun hasta takip süreleriyle yapılması hasta ve greft sağ kalımı, immunsupresif ilaçların yan etki profili ve tedavi protokollerinin kıyaslanması açısından önem arz etmektedir. Çalışma kapsamındaki az sayıda hastanın 5. ve 10. yıl gibi uzun dönem verileri bulunduğu için hasta ve greft sağ kalımı hakkında net yorumlar yapılamamıştır. Bu nedenle verilerin daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi için çalışmadaki takip süresi 24 ay ile sınırlı tutulmuştur.

Ayrıca, çalışmanın retrospektif yapıda olması tedavi yöntemlerine yönelik yapılan bazı değerlendirmelerin sınırlı kalmasına neden olmuştur. Buna göre; inceleme kapsamına alınan hastalar birinci yıldaki tedavi rejimlerine göre gruplandırılmıştır. Ancak, söz konusu gruplandırma yapılmadan önceki süreç içerisinde CNI'dan mTOR inhibitörüne geçiş zamanlamalarının farklılık göstermesi, diğer bir ifadeyle hastaların CNI kullanım sürelerinin farklı oluşu, GFR değerleri başta olmak üzere iki grup arasında istatistiki olarak bazı farklılıkların ortaya çıkışını maskeleyiş olabileceği düşünülmüştür. Buna rağmen proteinüri, dislipidemi ve akut rejeksiyon gibi parametrelerin daha önce yapılmış birçok çalışmada da çalışmamızda olduğu gibi mTOR inhibitörü kullanımı ile ilişkilendirilmiş olması, sonuçların güvenilir nitelikte olduğuna işaret etmektedir.

Tedavi yöntemlerine yönelik diğer bir kısıtlılık da CNI tedavisi ile mTOR inhibitörü tedavisinin karşılaştırması sırasında ortaya çıkmıştır. Nitekim CNI tedavisinden mTOR inhibitörü tedavisine geçilen hastalarda değişim öncesi

dönemde CNI'ya bağlı nefrotoksisite bulgusunun olup olmadığı renal biyopsi ile ekarte edilememiştir.

Elde edilen veriler ışığında çalışmamızda, renal transplantasyon sonrasında mTOR inhibitörü bazlı immunsupresif tedavi kullanımı ile CNI bazlı tedavi kullanımı arasında renal fonksiyon açısından bir fark bulunmamıştır. Ancak mTOR inhibitörü kullanımının daha fazla proteinüri, daha yüksek akut rejeksiyon atağı ve tüm lipit fraksiyonlarında artış ile ilişkili bulunduğu anlaşılmıştır. Yaptığımız çalışmada bu durumun her ne kadar hasta ve greft sağ kalımı üzerinde etkisi olmadığı gözükse de mTOR inhibitörleri ile artan proteinüri ve akut rejeksiyonun uzun dönem greft fonksiyonları üzerine etkisini inceleyen çalışmalara ihtiyaç duyulduğu değerlendirilmektedir.

Serum kalsiyum, fosfor, PTH ve ürik asit düzeylerinin greft fonksiyonu, hasta ve greft sağ kalımı üzerinde etkili olabilecek parametreler olarak araştırılmaya devam edilmektedir. Söz konusu parametrelere ek olarak d vitamin analogu, fosfat bağlayıcı ilaçlar ve allopurinol kullanımını içeren verilerle yapılacak çalışmaların mevcut bilgi birikimini bir adım daha ileriye taşıyacağı değerlendirilmektedir.

Çalışmadan elde edilen veriler ışığında, renal transplantasyon üzerine gelecekteki araştırmalarda mTOR inhibitörü ilaç dozunun ve ilaç kullanım süresinin proteinüri şiddeti üzerine olan etkisinin incelenmesinin yarar sağlayabileceği düşünölmektedir. Öte yandan renal transplantasyonla ilgili literatürdeki birçok çalışmada CNI'ların oluşturduğu nefrotoksisiteden sakınmak için posttransplant dönemde mTOR inhibitörüne optimal geçiş zamanının

incelendiği grlmŖtr. Söz konusu geiŖ zamanının belirlenmesinin yanı sıra bu deđiŖimin hangi hasta alt gruplarında daha etkin olabileceğine yönelik araŖtırmaların da bu alana katkı sağlayabileceği dŖnlmektedir.

Sonuç olarak; yapılan alıŖmada mTOR inhibitörü bazlı rejimlerin hiperlipidemi, akut rejeksiyon ve proteinüri üzerine olumsuz etkileri saptanmıŖ olmasına rağmen, renal fonksiyon ve mortalite zerine CNI bazlı rejimlere kıyasla aralarında bir fark olmadığı görüldüğünden mTOR inhibitörlerinin CNI bazlı rejimlerin yerini alabileceği kanısına varılmıŖtır. Bununla birlikte alıŖma dahilindeki mTOR inhibitörü grubunda yer alan hastaların çoğunda, mTOR inhibitörleri CNI bazlı tedaviden deđiŖim yapılmak suretiyle uygulanmıŖtır. Bu noktadan hareketle mTOR inhibitörü bazlı tedavi rejimlerinin baŖlangı idame tedavisi olarak kullanıldığı ve bu durumun diğer tedavi modaliteleri ile kıyaslandığı yeni alıŖmalara ihtiyaç olduğu dŖnlmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. 2010 Kayıt Sistemi. İstanbul:2011. Available from: URL: <http://www.tsn.org.tr/index.php?cat=26> (Er. Tar.:31.08.2012)
2. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A Population Based Survey Of Chronic Renal Disease In Turkey- The CREDIT Study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(6): 1862-71.
3. USRDS. Am J Kidney Dis 2003; 42(6) Suppl 5: 107.
4. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(12): 2087-93.
5. TC Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010. Ankara; 2011.
6. Alloway RR, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderman H, et al. Report of The American Society of Transplantation Conference on Immunosuppressive Drugs and The Use of Generic Immunosuppressants. Am J Transplant 2003;3(10): 1211-5.
7. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Disease 2002; 1-226.
8. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Definition and Classification of Chronic Kidney Disease: A Position Statement From Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67(6): 2089-100.

9. Watnick S, Morrison G. Böbrek Hastalıkları. In: McPhee SJ, Papadakis MA, editors. Current Medical Diagnosis and Treatment. 49th ed. Adana: Nobel Kitapevi, 2010; 816-49.
10. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M. Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey. Published by the Turkish Society of Nephrology, 2009.
11. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in The United States. JAMA 2007; 298(17): 2038-47.
12. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International Comparison of The Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk. J Am Soc Nephrol 2006; 17(8): 2275-84.
13. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25(9): 1551-6.
14. Altun B, Arıcı M, Derici Ü, Karatan O, Turgan C, Sindel S, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Turkey (The Patent Study) in 2003. J Hypertens 2005; 23(10): 1817-23.
15. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs For Kidney Transplantation. N Engl J Med 2004; 351(26): 2715-29.

16. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-Term Renal Allograft Survival: Have We Made Significant Progress or Is It Time To Rethink Our Analytic and Therapeutic Strategies? *Am J Transplant* 2004; 4(8): 1289-95.
17. Morris PJ. Transplantation-A Medical Miracle of The 20th Century. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2678-80.
18. Koçak N, Pekçelen Y, Barlas G, Vardar A, Özgür M, Kargı A, et al. 1st Cases of Kidney Transplantation (report of two cases). *Turk Tip Cemiy Mecm* 1969; 35(11): 648-59.
19. United States Organ Transplantation OPTN-SRTR Annual Data Report, 2010. Available from: URL: http://www.srtr.org/annual_reports/2010/ (Er. Tar:30.08.2012)
20. Pham PT, Pham PA, Pham PC, Parich S, Danovitch G. Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates. *Seminars in Dialysis* 2010; 23(6): 595-605.
21. Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH, Hull AR, Kirkpatrick BS, Barr WH. Drug Substitution in Transplantation: A National Kidney Foundation White Paper. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(2): 389-97.
22. Bennett WM. Immunosuppression With Mycophenolic Acid: One Size Does Not Fit All. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9): 2414-6.
23. Kahan BD, Camardo JS. Rapamycin: Clinical Results and Future Opportunities. *Transplantation* 2001; 72(7): 1181-93.
24. KDIGO. Clinical Practice Guidelines For The Care of Kidney Transplant Recipients 2009.

25. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of Calcineurin As A Key Signalling Enzyme in T-Lymphocyte Activation. *Nature* 1992; 357(6380): 695-7.
26. Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, Pichler RA, Marsh CL, Alpers CE, et al. Delayed Graft Function and Cast Nephropathy Associated With Tacrolimus Plus Rapamycin Use. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(4): 1037-45.
27. Miller LW. Cardiovascular Toxicities of Immunosuppressive Agents. *Am J Transplant* 2002; 2(9): 807-18.
28. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Langman M, et al. Cyclosporine Induces Cancer Progression By A Cell-Autonomous Mechanism. *Nature* 1999; 397(6719): 530-4.
29. Maluccio M, Sharma V, Langman M, Vyas S, Yang H, Li B, et al. Tacrolimus Enhances Transforming Growth Factor-Beta1 Expression and Promotes Tumor Progression. *Transplantation* 2003; 76(3): 597-602.
30. Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Gritsch HA, Pham PC, Eric TM, et al. Inhibitors of ADAMTS13: A Potential Factor in The Cause of Thrombotic Microangiopathy in A Renal Allograft Recipient. *Transplantation* 2002; 74(8): 1077-80.
31. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive Agents in Solid Organ Transplantation: Mechanisms of Action and Therapeutic Efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(1): 23-46.

32. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Ross DC, Gritsch HA, Kendrick EA, et al. Sirolimus Associated Pulmonary Toxicity. *Transplantation* 2004; 77(8): 1215-20.
33. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin Blocks Tumor Progression: Unlinking Immunosuppression From Antitumor Efficacy. *Transplantation* 2002; 73(10): 1565-72.
34. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 Receptor Antagonists For Renal Transplant Recipients: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Transplantation* 2004; 77(2): 166-76.
35. Brennan DC. Faith Supported By Reason: Mechanistic Support For The Use of Polyclonal Antibodies in Transplantation. *Transplantation* 2003. 75(5): 577-8.
36. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, Gaston RS, Mendez R, Mulloy LL, et al. Results of The Double-Blind, Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial of Thymoglobulin Versus Atgam in The Treatment of Acute Graft Rejection Episodes After Renal Transplantation. *Transplantation* 1998; 66(1): 29-37.
37. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyanda D, et al. Intravenous Immune Globulin Treatment Inhibits Crossmatch Positivity and Allows For Successful Transplantation of Incompatible Organs in Living-Donor and Cadaver Recipients. *Transplantation* 2003; 76(4): 631-6.

38. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-Incompatible Kidney Transplantations Without Splenectomy Using Antigen-Specific Immunoabsorption and Rituximab. *Transplantation* 2003; 76(4): 730-1.
39. Opelz G, Dohler B. Influence of Time of Rejection on Long-Term Graft Survival in Renal Transplantation. *Transplantation* 2008; 85(5): 661-6.
40. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International Standardization of Criteria For The Histologic Diagnosis of Renal Allograft Rejection: The Banff Working Classification of Kidney Transplant Pathology. *Kidney Int* 1993; 44(2): 411-22.
41. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and Polyclonal Antibody Therapy For Treating Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review of Randomized Trial Data. *Transplantation* 2006; 81(7): 953-65.
42. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus Associated Nephropathy in Renal Transplantation: Interdisciplinary Analyses and Recommendations. *Transplantation* 2005; 79(10): 1277-86.
43. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral Medications For Preventing Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(4): CD003774.
44. *Pneumocystis jiroveci* (formerly *Pneumocystis carini*). *Am J Transplant* 2004; 4(10): 135-141.

45. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and Results For Organ Donation and Transplantation in The United States, 2004. *Am J Transplant* 2005; 5(4 Pt 2): 843-9.
46. Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, et al. Comorbid Conditions in Kidney Transplantation: Association With Graft and Patient Survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11): 3437-44.
47. Ojo AO. Cardiovascular Complications After Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation* 2006; 82(5): 603-11.
48. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, et al. Efficacy on Renal Function of Early Conversion From Cyclosporine To Sirolimus 3 Months After Renal Transplantation: Concept Study. *Am J Transplant* 2009; 9(5): 1115-23.
49. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349(24): 2326-33.
50. Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. Proteinuria After Renal Transplantation Affects Not Only Graft Survival But Also Patient Survival. *Transplantation* 2001; 72(3): 438-44.
51. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-Based, Calcineurin-Inhibitor-Free Regimen in Recipients of De-Novo Kidney Transplants: An Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *Lancet* 2011; 377(9768): 837-47.

52. Dittrich E, Schmaldienst S, Soleiman A, Hörl WH, Pohanka E. Rapamycin Associated Post-Transplantation Glomerulonephritis and Its Remission After Reintroduction of Calcineurin-Inhibitor Therapy. *Transpl Int* 2004; 17(4):215-20.
53. Stephany BR, Augustine JJ, Krishnamurthi V, Goldfarb DA, Flechner SM, Braun WE, et al. Differences in Proteinuria and Graft Function in De Novo Sirolimus-Based Vs. Calcineurin Inhibitor-Based Immunosuppression in Live Donor Kidney Transplantation. *Transplantation* 2006; 82(3): 368-74.
54. Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, et al. 12-Month Safety and Efficacy of Everolimus With Reduced Exposure Cyclosporine in De Novo Renal Transplant Recipients. *Transpl Int* 2007; 20(1): 27-36.
55. Franco AF, Martini D, Abensur H, Noronha IL. Proteinuria in Transplant Patients Associated With Sirolimus. *Transplant Proc* 2007; 39: 449-452.
56. Letavernier E, Pe'raldi MN, Pariente A, Morelon E, Legendre C. Proteinuria Following A Switch From Calcineurin Inhibitors To Sirolimus. *Transplantation* 2005; 80(9): 1198-203.
57. Saurina A, Campistol JM, Piera C, Diekmann F, Campos B, Campos N, et al. Conversion From Calcineurin Inhibitors To Sirolimus in Chronic Allograft Dysfunction: Changes in Glomerular Haemodynamics and Proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(2): 488-93.
58. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of Success in Conversion From Calcineurin

- Inhibitor To Sirolimus in Chronic Allograft Dysfunction. *Am J Transplant* 2004; 4(11): 1869-75.
59. Izzedine H, Brocheriou I, Frances C. Post-Transplantation Proteinuria and Sirolimus. *N Engl J Med* 2005; 353(19): 2088-9.
 60. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion From Calcineurin Inhibitors To Sirolimus Maintenance Therapy in Renal Allograft Recipients: 24-Month Efficacy and Safety Results From The CONVERT Trial. *Transplantation* 2009; 87(2): 233-42.
 61. Guerra G, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Calcineurin Inhibitor-Free Immunosuppression in Kidney Transplantation. *Transpl Int* 2007. 20(10): 813-27.
 62. Oberbauer R. Protocol Conversion From A Calcineurin Inhibitor Based Therapy to Sirolimus. *Transplantation* 2009. 87(8 Suppl): S7-10.
 63. Zaltzman JS, Nash M, Chiu R, Prasad R. The Benefits of Renin-Angiotensin Blockade in Renal Transplant Recipients With Biopsy-Proven Allograft Nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004. 19(4): 940-4.
 64. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation Between Serum Phosphate Level And Cardiovascular Event Rate In People With Coronary Disease. *Circulation* 2005. 112(17): 2627-33.
 65. Raggi P, Giachelli C, Bellasi A. Interaction of Vascular and Bone Disease in Patients With Normal Renal Function and Patients Undergoing Dialysis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007. 4(1): 26-33.

66. Schaeffner ES, Födinger M, Kramar R, Sunder-Plassmann G, Winkelmayr WC. Prognostic Associations of Serum Calcium, Phosphate and Calcium Phosphate Concentration Product With Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transpl Int* 2007. 20(3): 247-55.
67. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated Serum Phosphate Predicts Mortality In Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2009. 87(7): 1040-4.
68. Moore J, Tomson CR, Tessa Savage M, Borrows R, Ferro CJ. Serum Phosphate and Calcium Concentrations are Associated With Reduced Patient Survival Following Kidney Transplantation. *Clin Transplant* 2011. 25(3): 406-16.
69. Lee CT, Ng HY, Lien YH, Lai LW, Wu MS, Lin CR, et al. Effects of Cyclosporine, Tacrolimus and Rapamycin on Renal Calcium Transport and Vitamin D Metabolism. *Am J Nephrol* 2011. 34(1): 87-94.
70. Clive, D.M., Renal Transplant-Associated Hyperuricemia and Gout. *J Am Soc Nephrol* 2000. 11(5): 974-9.
71. Gerhardt U, Grosse Hüttmann M, Hohage H. Influence of Hyperglycemia and Hyperuricemia on Long-Term Transplant Survival in Kidney Transplant Patients. *Clin Transplant* 1999. 13: 375-9.
72. Pilmore HL, Faire B, Dittmer I. Tacrolimus For The Treatment Of Gout in Renal Transplantation: Two Case Reports And Review of The Literature. *Transplantation* 2001. 72(10): 1703-5.

73. Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, et al. Influence Of Cyclosporine And Tacrolimus On Serum Uric Acid Levels In Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2005. 37(7): 3119-20.
74. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, et al. Sequential Changes of Biochemical Bone Parameters After Kidney Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998. 13(2): 436-42.
75. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Gøransson LG. Intact Parathyroid Hormone Levels In Renal Transplant Patients With Normal Transplant Function. *Clin Transplant* 2011. 25(5): E566-70.
76. Asderakis A, Augustine T, Dyer P, Short C, Campbell B, Parrott NR, et al. Pre-Emptive Kidney Transplantation: The Attractive Alternative. *Nephrol Dial Transplant* 1998. 13(7): 1799-803.
77. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic Kidney Disease as A Risk Factor For Cardiovascular Disease And All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. *J Am Soc Nephrol* 2004. 15(5): 1307-15.
78. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu JW, Idroos ML, Dudek R. Cause Of Death With Graft Function Among Renal Transplant Recipients In An Integrated Healthcare System. *Transplantation* 2011. 91(2): 225-30.
79. Mangray M, Vella J.P. Hypertension After Kidney Transplant. *Am J Kidney Dis* 2011. 57(2): 331-41.

80. Ong CS, Pollock CA, Caterson RJ, Mahony JF, Waugh DA, Ibels LS. Hyperlipidemia In Renal Transplant Recipients: Natural History And Response to Treatment. *Medicine (Baltimore)* 1994. 73(4): 215-23.
81. Kumar R, Brar J, Yacoub R, Khan T, Zachariah M, Venuto R. Assessment of Cardiovascular Risk Factors After Renal Transplantation: A Step Towards Reducing Graft Failure. *Transplant Proc* 2012. 44(5): 1270-4.
82. Sberro-Soussan R, Rabant M, Snanoudj R, Zuber J, Bererhi L, Mamzer MF, et al. Home And Office Blood Pressure Monitoring In Renal Transplant Recipients. *J Transplant* 2012. 2012: 702316.
83. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is Associated With Increased Kidney Graft Loss Caused By Chronic Rejection In Male Patients With Previous Acute Rejection. *Transplantation* 2000. 70: 464.
84. Kasiske BL, Cardiovascular Risk Factors Associated With Immunosuppression In Renal Transplantation *Transplant Rev* 2002. 16:1.
85. Spinelli GA, Felipe CR, Park SI, Mandia-Sampaio EL, Tedesco-Silva H Jr, Medina-Pestana JO. Lipid Profile Changes During the First Year After Kidney Transplantation: Risk Factors and Influence of the Immunosuppressive Drug Regimen. *Transplant Proc* 2011. 43: 3730-3737.
86. Watorek E, Szymczak M, Boratynska M, Patrzalek D, Klinger M. Cardiovascular Risk in Kidney Transplant Recipients Receiving Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors. *Transplant Proc* 2011; 43(8): 2967-9.

87. Ma KL, Ruan XZ, Powis SH, Moorhead JF, Varghese Z. Anti-Atherosclerotic Effects of Sirolimus on Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292(6): H2721-8.

7. ÖZET

1996-2012 Yılları Arasında Renal Transplantasyon Yapılan Hasta Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavisi olan renal transplantasyonun uygulandığı hasta sayısı dünya ile paralel olarak Türkiye’de de artış göstermektedir. Nakil öncesinde veya sırasında başlanan immunsupresif ilaçlarda sağlanan yeni gelişmelerle, akut rejeksiyon oranları azalmakta ve sağ kalım oranları artmaktadır. Tüm bu ilerlemelere rağmen greft ve hasta kaybını engellemek ve ilaçların oluşturduğu yan etkilerden kaçınmak için geliştirilebilecek stratejiler ve tedavi modalitelerine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada GÜTF Nefroloji-transplantasyon polikliniği tarafından takipli hastalar incelenmiş olup hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, ilaç yan etkileri, akut rejeksiyon oranları, hasta ve greft sağ kalımları açısından karşılaştırılmaları hedeflenmiştir.

Çalışma kapsamında 1996-2012 yılları arasında renal transplantasyon yapılmış GÜTF Nefroloji-transplantasyon polikliniğinde takipli ilk 2 yıllık verilerine ulaşılabilen toplam 166 hasta incelenmiştir. Bu hastalar tedavinin birinci yılındaki tedavi rejimlerine göre CNI ve mTOR inhibitörü bazlı tedavi kullanan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Söz konusu şekilde gruplandırılan hastalar 6. ay ve 24. ay verileri açısından yukarıda sıralanan parametreler kapsamında karşılaştırılmıştır.

Yapılan karşılaştırma sonucunda hem altıncı hem de yirmi dördüncü ayda iki grubun renal fonksiyon açısından farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte her iki zaman dilimi için de mTOR inhibitörü grubunda anlamlı olarak daha fazla proteinüri varlığı izlenmiştir. İki yıllık takibi yapılan hastalardan bu süreç içerisinde mTOR inhibitörü grubunda anlamlı olarak daha fazla akut rejeksiyon atağı yaşandığı saptanmıştır. Ayrıca mTOR inhibitörü grubunda tüm lipit fraksiyonlarında CNI grubuna kıyasla daha yüksek değerler elde edilmiştir. Buna karşılık iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, CNI, mTOR inhibitörleri

8. SUMMARY

Clinical Evaluation of Outcomes on Patients Who Have Undergone Renal Transplantation Between 1996-2012

In parallel with global treatment tendency, number of patients who have undergone renal transplantation that is the treatment of choice for most patients with end-stage renal failure, has also been increased in Turkey. Through some new developments supplied to immunosuppressive drugs taken before or during transplantation, acute rejection rates has been decreased whilst survival rates has been increased. Although the developments on this area carried out so far, new strategies and treatment modalities has been proceeded in order to refrain from both graft and patient death and also side effects generated by drugs.

In this study, patients followed by Gazi University Faculty of Medicine Nephrology-Transplantation Clinic evaluated to make comparison according to their demographical features, laboratory findings, drug side effects, rates of acute rejection, both patient and graft survival.

Within the context of the study, we examined total number of 166 patients who have both undergone renal transplantation between 1996-2012 and have an accessible data of first two years followed by Gazi University Faculty of Medicine Nephrology-Transplantation Clinic. The patients concerned, divided into two groups according to their treatment regimes of first year as CNI and mTOR inhibitor based. These two patient groups compared within the above mentioned parameters of 6th and 24th months data.

Under this comparison it obtained that according to renal function both two groups concerned, there had been no differences in each of 6th and 24th months data. However proteinuria amounts of mTOR inhibitor group seen much more than CNI group which seemed meaningful. It also obtained meaningfully that, among the patients followed within two years, much more acute rejection episode had been undergone in mTOR inhibitor group. Beside this, comparing with CNI group in terms of whole lipid fractions, mTOR inhibitor group acquired much more values. On the other hand, it noticed that there had been no difference among both groups in terms of mortality.

Key words: Renal transplantation, CNI, mTOR inhibitor

9. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Hülya YORULMAZ

Doğum Tarihi: 16.09.1982

Doğum Yeri: Trabzon

Medeni Hali: Evli

e-posta: dryorulmaz@gmail.com

Eğitim:

1997-2000 Ordu Fen Lisesi

2000-2007 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2007-2007 Araştırma Görevlisi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

2008-2012 Araştırma Görevlisi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yabancı Dil: İngilizce

Katıldığı Bilimsel Faaliyetler:

Kasım 2008 VI. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Kasım 2009 VII. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Mart 2010 VII. Gazi İç Hastalıkları Günleri

Şubat 2011 VIII. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Mart 2011 VIII. Gazi İç Hastalıkları Günleri

Mayıs 2011 13. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi

Ekim 2011 XXXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi

Kasım 2011 8. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi

Ocak 2012 Geriatri Alanına Yönelik KEPAN Kış Okulu